

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE



Université des Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Évaluation de l'effet antioxydant et anticancéreux de l'extrait aqueux de la plante *Urtica membranacea* sur un modèle de carcinogénèse colique chez le rat

Le : 23 septembre 2021

Présenté et soutenu par :

- BENMOHAMMED Rayene Ikrame

- DJAKOUR Loudjeina

Jury d'évaluation :

Présidente de jury : Dr. ARIBI Boutheyna (MCB – UFM Constantine 1).

Encadreur : Dr. RAHMOUNE Houria (MAA – UFM Constantine 1).

Examineur : Dr. MECHATI Chahinez (MAA – UFM Constantine 1).

***Année universitaire
2020-2021***



Remercements

Que dieu soit remercié le premier !

Au terme de ce travail, on exprime nos profonds remerciements à notre encadrante, Mme RAHMOUNE Houria, pour avoir dirigé ce sujet, pour son aide, ses encouragements, sa disponibilité et tous ses précieux conseils qu'elle nous a prodigué tout au long de la réalisation de ce travail.

Nos remerciements les plus respectueux à Mme ARIBI Boutheyra qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire.

Nous remercions également chaleureusement Mme MECHATI Chahinez d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nos remerciements les plus sincères vont également à toute l'équipe de l'Animalerie du complexe CHAAB RESSAS, en particulier Monsieur BAHRI l'Aïd, de nous avoir orienté et conseillé pendant toute la durée de notre travaille pratique.

Nos remerciements profonds s'étendent également à Monsieur MOKHTARI Badreddine de nous avoir aidé et guidé au long de la période expérimentale à l'Animalerie.

Nous remercions également toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à toutes et à tous !

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à.....

Ceux qui sont les plus chères au monde, mes parents :

Mon père MOURAD, à vous pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance, et même à l'âge adulte. Père ce travail est le tien !

Ma mère LINDA DJELOUAT, tu représentes pour moi le symbole de la bonneté par excellence, la source de la tendresse, et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Chère mère ce travail est le fruit de tes efforts !

Je dédie mon travail aussi à :

Mon Grand-père l'acteur BACHIR BENMOHAMMED, qu'Allah lui fasse miséricorde et lui ouvre les portes du paradis !

Ma sœur IMENE et son mari MOHAMMED, Mon frère YUCEF,

Mon binôme LOUDJEINA qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail,

Mes chères MAROUA et GHADA, pour leur soutien, leur amitié, leur aide, aussi pour

l'ambiance chaleureuse qui nous a réunis dans ce travail.

Ikrame

Dédicaces

Je dédie ce travail à

La mémoire de mon père NOUREDDINE, Mon cher oncle et tante MECHATI CHABANE ET NORA qui auraient bien voulu vivre ce moment.

Que leurs âmes reposent en paix.

A celle qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui...

Ma mère SAMIA, les mots ne peuvent jamais exprimer mon immense amour et ma profonde gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'elle a consentis pour mon éducation.

Je prie Dieu, le tout puissant, de t'accorder santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour sans jamais te décevoir.

A mon cher frère, MOHAMED ARIDJ EDDINE et chère sœur BERIHENE,

Je prie Dieu de vous accorder santé et bonheur.

A ma grande mère,

A mes amies d'enfance, YOUSRA et MANEL, merci d'être toujours à mes côtés.

A tous mes amis et tous ceux que j'aime.

IKRAM, GHADA, MAROUA une spéciale dédicace est pour vous.

A tous mes professeurs spécialement mon encadrant Mme RAHMOUN, un énorme merci !

Enfin, à tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

LOUDJEINA

Liste des Figures

Figure 01 : Les différentes tuniques du tube digestif.....	4
Figure 02 : Organisation générale de l'appareil digestif.	5
Figure 03 : Représentation schématique du gros intestin.	6
Figure 04 : Histologie de la paroi colique.....	10
Figure 05 : Représentation histologique du côlon humain.	10
Figure 06 : Coupe histologique transversale de cellules de cryptes intestinales.....	11
Figure 07 : Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie selon l'OMS 2014.....	14
Figure 08 : Histoire naturelle du cancer colorectal.....	15
Figure 09 : Foyer de cryptes aberrantes hyperplasiques.....	18
Figure 10 : Foyer de cryptes aberrantes dysplasiques.....	18
Figure 11 : Processus du développement du cancer colorectal.	20
Figure 12 : Deux mécanismes de carcinogenèse colique, la perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite.....	21
Figure 13 : Balance oxydant /antioxydant.	26
Figure 14 : Effet du stress oxydatif sur les trois étapes de la carcinogenèse.	31
Figure 15 : <i>Urtica membranacea</i> (ortie douteuse).....	33
Figure 16 : poils urticants de l'Ortie.	34
Figure 17 : Différentes étapes de la préparation de l'extrait d' <i>Urtica membranacea</i>	40
Figure 18 : Préparation du carcinogène spécifique.....	41
Figure 19 : Administration de l'extrait par gavage (Lot 3 + Lot 4).....	42
Figure 20 : Administration du carcinogène spécifique par voie intrapéritonéale (Lot 2 + 3 + 4).	43
Figure 22 : Prélèvement du côlon (1), lavage (2) et fixation dans du Formol à 10% (3).	44
Figure 21 : Mise en évidence du côlon après anesthésie et sacrifice du rat.	44
Figure 23 : Coloration de la muqueuse colique avec le bleu de méthylène (2%).	45
Figure 24 : La gamme d'étalonnage utilisée (BSA 1mg/ml) pour le dosage des protéines.	48
Figure 25: courbe standard pour le calcul de MDA.....	49
Figure 26: Effet de l'extrait aqueux d' <i>Urtica membranacea</i> sur la multiplicité des FCA induite par le carcinogène.....	53

Figure 27 : Vue microscopiques des côlons colorés par le bleu de méthylène des rats témoins (A), et traités par le DMH (B, C, D, E), montrant des foyers de cryptes aberrantes FCA observées au microscope optique (10x10), après coloration au bleu de méthylène.	54
Figure 28 : Variation de la teneur cellulaire en glutathion dans le côlon des rats témoins et les rats traités pendant 8 semaines de traitement.	55
Figure 29 : Variation de la teneur cellulaire en glutathion dans le foie chez les rats témoins et les rats traités pendant 8 semaines de traitement.	56
Figure 30 : Variation du taux de MDA dans le côlon des rats témoins et traités pendant 8 semaines de traitement.....	57
Figure 31 : Variation du taux du malondialdéhyde dans le foie des rats témoins et traités pendant 8 semaines de traitement.....	57
Figure 32 : Variation de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) dans le côlon des rats témoins et traités.	58
Figure 33 : Variation de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) dans le foie des rats témoins et traités.....	59
Figure 34 : Distribution des foyers de cryptes aberrantes dans le côlon proximal, moyen et distal chez les rats traités par le carcinogène et l'extrait d'<i>Urtica membranacea</i>.	60

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Position systématique d'<i>Urtica membranacea</i>.	35
Tableau 02 : Noms communs d'<i>Urtica membranacea</i>...	35
Tableau 03 : Usages traditionnels d'<i>Urtica membranacea</i>.....	37
Tableau 04 : Protocole utilisé pour le dosage de l'activité du CAT.	50
Tableau 05 : Variation du poids corporel (g) initial et final des rats témoins et traités après 8 semaines de traitement.	52
Tableau 06 : Effet de l'extrait aqueux d'<i>Urtica membranacea</i> sur l'induction, le nombre total, et la multiplicité des FCA chez les rats traités par le carcinogène.....	53

Liste des Abréviations

A

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AGPI : Acides gras poly-insaturés.

APC : Adenomatous polyposis coli.

AT : Adénomes tubuleux.

ATV : Adénomes tubulo-villeux.

AV : Adénomes villeux.

C

CAT : Catalase.

CCR : Cancer colorectal.

CIMP : CpG Island Methylation Phenotype.

CIN : Chromosomal instability.

CpG : Cytosine-phosphate-guanine.

Cu-SOD : Isoenzyme superoxyde dismutase à cuivre.

D

DMH : 1,2diméthylhydrazine.

DTNB : Acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque.

E

EDTA: Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid.

F

FCA : Foyers de cryptes aberrants.

Fe : Fer.

Fe-SOD : Isoenzyme superoxyde dismutase à ferreux.

G

GPx : Les glutathion peroxydases.

GSH : Le glutathion réduit.

GSSG : Glutathion oxydé.

H

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HE : Hématéine-Eosine.

HNPPC: Hereditary non- polyposisMMR.

K

KRAS: Kirsten Rat Sarcom.

L

LOH: Loss of Heterozygoty.

M

MDA: Malonaldéhyde.

MLH1: MutL homolog 1.

MMR: Mismatch repair.

Mn-SOD : Isoenzyme superoxyde dismutase à manganèse.

MSH2, 6 : Muts protien homolog 2, 6.

MSI : Microsatellite instability.

MSI : Microsatellite instability.

N

NADPH : Nicotinamide Ndenine Diphosphate réduit.

NF-KB: Nuclear factor-kappa B.

NO• : Monoxyde d'azote.

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale.

PMS2: Postmeiotic segregation.

R

RCH: Rectocolite hémorragique.

ROO: Radicale pyroxyles.

ROS: Reactive oxygen species.

S

SOD : Les superoxydes dismutases.

T

TBA : “2-Thiobarbituric acid” : L’acide thiobarbiturique.

TCA : Trichloroacétique.

TP53 : Tumor protein 53.

TRx : Thiorédoxine.

U

UM: *Urtica membranacea*

V

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Table des Matières

Abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction.....1

Partie Théorique

CHAPITRE I : Anatomie, Histologie et Physiologie du côlon

1	Généralités sur le tube digestif	4
1.1	Structure générale du tube digestif	4
2	Le côlon.....	5
2.1	Définition.....	5
2.2	Anatomie du côlon	6
2.3	Description des différents segments	6
2.3.1	Le cæco-appendice	6
2.3.2	Le côlon ascendant	7
2.3.3	Le côlon transverse.....	7
2.3.4	Le côlon descendant	7
2.3.5	Le côlon iliaque	7
2.3.6	Le côlon pelvien ou sigmoïde.....	7
3	Le rectum.....	8
4	Histologie du côlon	8
4.1	La muqueuse.....	8
4.2	La sous muqueuse	9
4.3	La musculuse	9
4.4	La séreuse	9
5	Les cryptes de Lieberkühn	10
6	Physiologie du côlon	11

CHAPITRE II : Cancer colique

1	Définition du cancer	13
1.1	Définition du cancer colique	13
2	Epidémiologie	14
2.1	Dans le monde	14
2.2	En Algérie.....	14
3	Histoire naturelle du cancer colorectal.....	15
4	La cancérogenèse	15
4.1	Étapes de la cancérogenèse	16
5	Classification histopathologique des différents tumeurs épithéliales colorectales.....	16
A.	Les lésions préneoplasiques	16
B.	Les lésions précurseurs.....	16
C.	Les adénocarcinomes	17
6	Physiopathologie du CCR	17
6.1	Lésions préneoplasiques.....	17
6.1.1	Foyers de cryptes aberrantes	17
6.2	Polypes	18
6.3	Adénomes	19
7	Aspects moléculaires du développement de cancer colorectal.....	20
7.1	L'instabilité chromosomique = cancers CIN (chromosome instability).....	20
7.2	L'instabilité microsatellitaire secondaire à une instabilité génétique = cancers MSI (microsatellite instability).....	21
7.3	Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP).....	22
8	Facteurs de risques et prévention	22
8.1	Facteurs de risques	22
8.2	Prévention.....	23
9	Symptômes et Diagnostic.....	23
9.1	Diagnostic du cancer du côlon	23
9.2	Diagnostic du cancer du rectum	24
10	Principes thérapeutiques.....	24
10.1	La chirurgie	24
10.2	La radiothérapie.....	25
10.3	La chimiothérapie.....	25
10.4	Les thérapies ciblées.....	25
11	Systèmes oxydants et systèmes antioxydants.....	26

11.1	Le stress oxydatif.....	26
12	Les espèces réactives de l'oxygène dans la cellule	26
13	Principales cibles biologiques du stress oxydatif	27
13.1	L'ADN.....	27
13.2	Les protéines.....	27
13.3	Les lipides.....	28
14	Les défenses antioxydantes	28
14.1	Les systèmes enzymatiques	28
a)	La Superoxyde dismutase (SOD)	28
b)	La catalase	29
c)	La glutathion peroxydase GPx	29
14.2	Les systèmes antioxydants non enzymatiques.....	29
a)	Le Glutathion réduit (GSH).....	29
b)	La vitamine E	29
c)	La vitamine C	29
d)	Les caroténoïdes.....	29
e)	Les oligoéléments (le sélénium, le cuivre, le zinc).....	29
15	Stress oxydatif et cancer.....	30

CHAPITRE III : *Urtica membranacea*

1	Description général des orties « <i>Urtica sp.</i> »	32
2	<i>Urtica membranacea</i> (ortie douteuse ou ortie à membrane).....	32
2.1	Description général.....	32
2.2	Description botanique.....	33
2.3	Dénomination	35
2.4	Biologie	36
2.5	Écologie et répartition géographique.....	36
3	Principes chimiques actifs	36
4	Propriétés thérapeutiques	36
4.1	Usages traditionnels d' <i>Urtica membranacea</i>	37
4.2	Usages alimentaires	37
5	Utilisation et posologie.....	38

Partie Pratique

1	Matériels et méthodes.....	39
1.1	Matériels biologiques et conditions d'élevage	39
1.1.1	Élevage des rats	39
1.2	Matériel végétal.....	39
1.2.1	Collecte du matériel végétal	39
2	Méthodes	39
2.1	Méthodes de préparation de l'extrait d' <i>Urtica membranacea</i>	39
2.2	Préparation des solutions.....	40
3	Application des traitements	41
3.1	Induction du cancer colique (lésions précancéreuses ou FCA).....	41
3.2	Préparation du carcinogène DMH.....	41
4	Traitement des rats	41
5	Sacrifice et prélèvement des organes	43
5.1	Dissection	43
5.2	Prélèvements	43
6	Coloration et comptage des FCA (Foyers de Cryptes Aberrantes)	45
6.1	Critères de différenciation par rapport aux cryptes normales.....	45
7	Evaluation de l'activité anti-oxydante d'extrait de la plante.....	46
7.1	Evaluation de certains paramètres du stress oxydant	46
7.1.1	Préparation de l'homogénat.....	46
7.1.2	Dosage du glutathion réduit (GSH).....	46
7.1.3	Dosage des protéines	47
7.1.4	Dosage de malondialdéhyde (MDA).....	48
7.1.5	Mesure de l'activité enzymatique de la Catalase (CAT).....	49
8	Analyse statistique des résultats	50
	Résultat.....	52
1	Influence du traitement sur la croissance corporelle des rats	52
2	Effet de l'extrait aqueux d' <i>Urtica membranacea</i> et du carcinogène sur la formation et la multiplicité des foyers de cryptes aberrantes (FCA).....	52
3	Effet du carcinogène sur la muqueuse colique	54
4	Etude de quelques paramètres du stress oxydants.....	55
4.1	Effet sur les teneurs en glutathion réduit (GSH)	55
4.2	Effet sur la peroxydation lipidique (Malondialdéhyde ou MDA)	56

4.3	Effet sur l'activité de la catalase.....	58
5	Localisation et distribution des foyers de cryptes aberrantes induit par le carcinogène	59
	Discussion.....	61
	Conclusion.....	65
	Référence Bibliographiques	
	Résumé	



INTRODUCTION

Du fait de leurs similitudes, les cancers du côlon et du rectum sont souvent regroupés sous le terme de cancer colorectal (**Ferlay et al., 2010**).

Le cancer colorectal (**CCR**) constitue par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé publique majeur. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein. Près d'un million de cancer colorectal sont diagnostiqués, et près d'un demi-million de personnes en meurent chaque année (**Lecomate et al., 2016**).

En Algérie, le CCR est au deuxième rang, pour les deux sexes (**OMS, 2014**). Son incidence varie d'un pays à l'autre du fait des différences dans le mode de vie des populations, le type d'alimentation et la prédisposition héréditaire. Cependant, un constat est commun c'est que l'on commence à remarquer un rajeunissement de la population atteinte de ce type de cancer (**Kabouri, 2000**).

Le traitement du CCR repose sur la résection chirurgicale de la tumeur primaire, ainsi que des nœuds lymphatique de la région, cette chirurgie peut être associée à la chimiothérapie et à la radiothérapie selon le stade et la localisation des tumeurs (**Hansen et al., 2012**).

La chimiothérapie anticancéreuse est basée sur l'administration de médicaments ayant le pouvoir d'entraver la prolifération des cellules tumorales en induisant leur apoptose. Cependant, sa toxicité envers les cellules normales à renouvellement rapide, comme les cellules de la moelle osseuse, et le manque de spécificité provoquent un grand nombre d'effets indésirables qui peuvent être fatales. Plusieurs études ont montré que la toxicité et l'échec de la chimiothérapie anticancéreuse s'expriment par la génération des radicaux libres et la peroxydation des lipides membranaires ce qui provoque une toxicité hématologique très sévère d'où la nécessité de chercher de nouveaux médicaments à faible effets secondaires.

Actuellement, des milliers de substances chimiques sont utilisées en médecine moderne à des fins thérapeutiques. En outre, chaque année, de nombreux nouveaux médicaments sont autorisés et mis sur le marché. Pourtant, ces nouveaux médicaments sont rarement innovants, et leurs effets indésirables pas toujours connus et parfois, ils sont moins efficaces et plus nocifs.

Le retour à la médecine traditionnelle, de la plupart des scientifiques s'est intensifié ces dernières années. Cette médecine populaire, pratiquée par l'homme depuis l'antiquité, est basée sur l'utilisation des plantes dites médicinales, comme source de substances naturelles actives dans le traitement de la plupart des maladies (**Tigrine, 2014**).

Environ 60% des médicaments actuellement utilisés pour le traitement du cancer ont été isolés à partir de produits naturels, et le règne végétal a été la source la plus importante. Ces plantes constituent une alternative courante pour traiter les cancers dans de nombreux pays du monde, et à l'heure actuelle, plus de 3000 plantes dans le monde auraient des propriétés anticancéreuses (Solowey et al., 2014).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 80 % de la population mondiale utilise les plantes médicinales pour traiter les divers problèmes de santé. Plusieurs études ont montré que les plantes médicinales sont très riches en molécules à activité biologique comme les flavonoïdes. Ces composés polyphénoliques sont très réponsus dans les aliments d'origine végétale et sont doués de plusieurs activités biologiques y compris les **activités antioxydante, anticancéreuse et chimiopréventives (Tigrine, 2014).**

Parmi les plantes médicinales riche en ces molécules prometteuses de grade thérapeutique on trouve l'espèce *Urtica membranacea*, c'est une plante répandue dans la région méditerranéenne, utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement des troubles digestifs, et elle est également employée comme antianémique, antidiabétique et hémostatique et dans de nombreuses autres activités biologique. *Urtica membranacea* a été relativement peu étudiée par rapport à d'autres membres du genre plus largement étudiés, qui contient une quarantaine d'espèces trouvées principalement dans les régions tempérées avec une longue histoire d'utilisation médicinale (Solowey et al., 2014).

Depuis plus de 2000 ans, l'ortie est employée comme remède naturel pour ses vertus thérapeutiques. Cependant, la mise en valeur de son importance médicinale n'a pris de l'ampleur qu'au début du XXe siècle et depuis de considérables progrès ont été réalisés, en l'occurrence la découverte de la structure de ses composés et de ses propriétés pharmacologiques.

Par ailleurs, eu égard à sa composition protéique équilibrée et à sa teneur élevée en minéraux et en vitamines, l'ortie a marqué un grand intérêt, aussi bien sur le plan thérapeutique que nutritionnel (Mayer et al., 2005).

La présente étude a été réalisée pour évaluer *in vivo*, l'activité anticancéreuse et antioxydante de l'extrait aqueux sec de la plante *Urtica membranacea*, sur un modèle de carcinogénèse colique chimioinduit par le carcinogène Diméthylhydrazine (DMH) chez le rat.

Dans notre étude nous avons envisagé :

- ✓ d'évaluer l'effet de l'extrait sur la formation et l'évolution des lésions pré-néoplasiques qui sont **les foyers de cryptes aberrantes (FCA)** dans la muqueuse colique.
- ✓ d'évaluer l'activité antioxydante de la plante sur quelques paramètres du stress oxydatif.

Le présent travail est structuré en trois parties :

- Dans la première partie, nous aborderons une synthèse bibliographique sur :
 - l'anatomie, l'histologie et la physiologie du côlon,
 - le cancer colique et le stress oxydant,
 - la plante *Urtica membranacea*.
- Dans la deuxième partie expérimentale, nous exposerons le matériel et les méthodes adoptés dans ce travail.
- Enfin, la troisième partie est consacrée aux résultats obtenus et discussions suivis des perspectives pour la valorisation de ce travail et une conclusion générale.



PARTIE

THÉORIQUE



CHAPITRE I

ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DU CÔLON

1 Généralités sur le tube digestif

L'appareil digestif est constitué du tube digestif, et des glandes digestives (les glandes annexes). Le tube digestif est un tube creux qui s'étend de la cavité buccale à l'anus. A partir de l'œsophage, la paroi digestive comporte quatre couches concentriques qui sont, du dedans au dehors : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice (**Figure 01**) (Kohler, 2010).

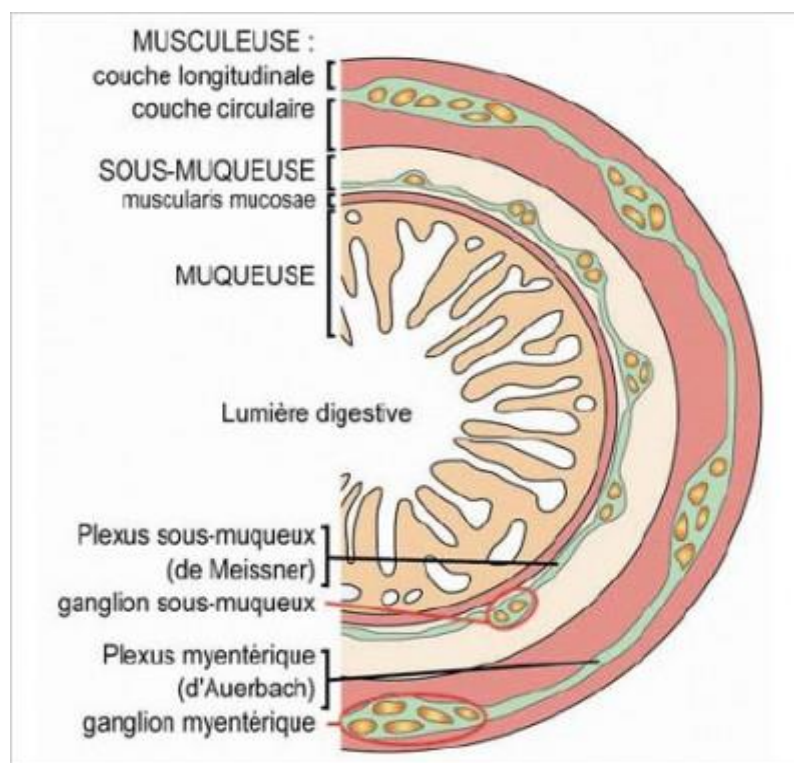


Figure 01 : Les différentes tuniques du tube digestif.

(Parny, 2018).

1.1 Structure générale du tube digestif

Le tube digestif comprend, de haut en bas (**Figure 02**) : La bouche, Le pharynx, L'œsophage, Le duodénum, L'intestin grêle, Le gros intestin, Le rectum.

Les glandes digestives comprennent :

- Les glandes salivaires.
- Le foie.
- La vésicule biliaire.
- Le pancréas. (Zidoun, 2018).

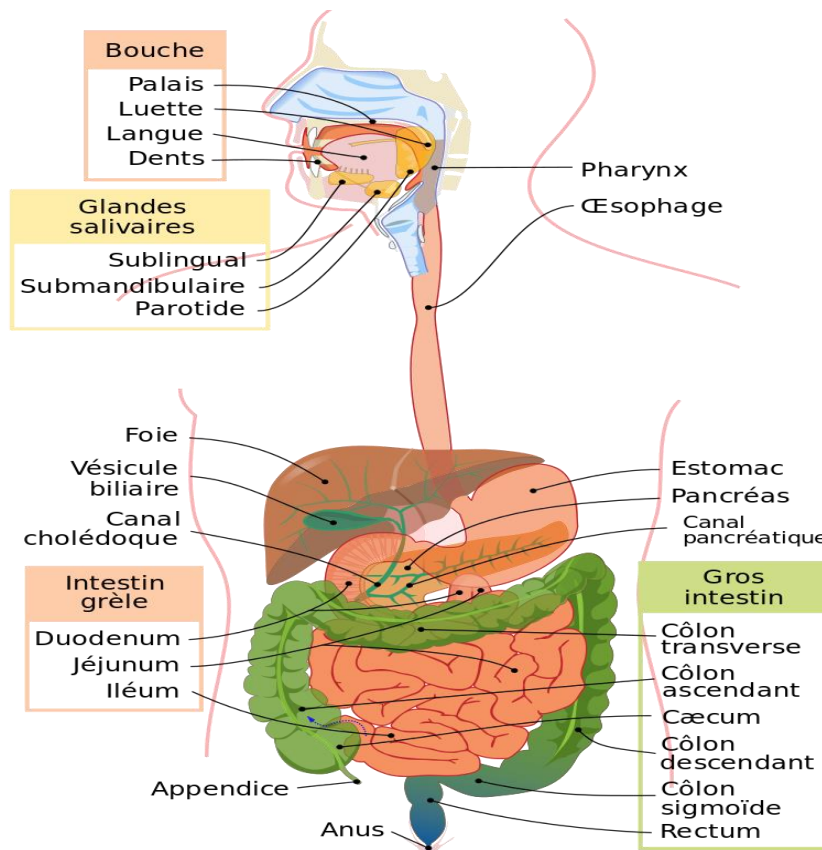


Figure 02 : Organisation générale de l'appareil digestif.

(Mariana et Jmarchn, 2006).

2 Le côlon

2.1 Définition

Le côlon est la partie du gros intestin, comprise entre la valvule iléo-caecale et la jonction recto-sigmoïdienne. Il a une longueur d'environ 1 m 50 et comporte plusieurs parties : le cæcum, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, le côlon sigmoïde ou pelvien, le rectum et l'anus. Sa surface est dépourvue de tous replis et de toutes villosités, il ne secrète pas d'enzymes

et ne participe pas à l'absorption digestive que dans une proportion de 4 % (Chenafa, 2016) (Kohler, 2010) (Vander et al., 1977).

2.2 Anatomie du côlon

Le côlon est disposé en cadre dans la cavité abdominale, il comporte plusieurs segments (Figure 03) :

- Le cæcum.
- Le côlon ascendant.
- Le côlon transverse.
- Le côlon descendant.
- Le côlon iliaque.
- Le côlon pelvien ou sigmoïde.

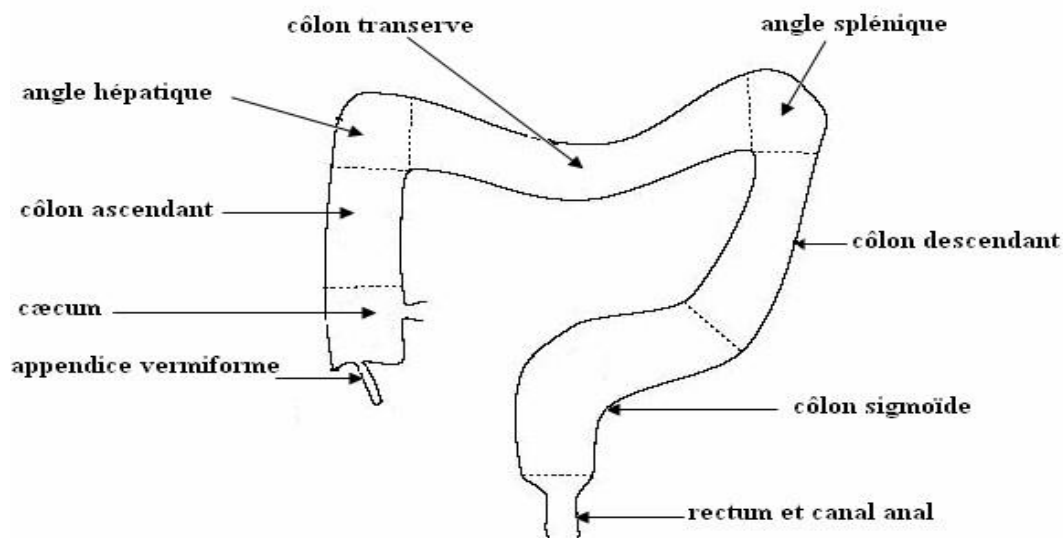


Figure 03 : Représentation schématique du gros intestin.

(Lamy, 2002).

2.3 Description des différents segments

2.3.1 Le cæco-appendice

- **Le cæcum** : est la partie initiale du côlon, faisant suite à l'intestin grêle, Il possède un prolongement atrophié : l'appendice vermiculaire. Il est situé dans la fosse iliaque droite, cette situation est variable, le cæcum peut être :

- Sous hépatique,
 - Sus iliaque,
 - Pelvien.
- **L'appendice** : il naît à 3cm au-dessous de la valvule iléo-caecale, c'est une formation lymphoïde sous forme d'un tube cylindrique flexueux, il présente :
 - Une base d'implantation caecale,
 - Un corps,
 - Une extrémité ou pointe de l'appendice.

2.3.2 Le côlon ascendant

Le côlon ascendant est le segment du côlon étendu du cæcum à l'angle colique droit, il est profondément situé dans la fosse lombaire, cylindrique d'une longueur de 8 à 15cm pour un calibre de 6cm environ.

2.3.3 Le côlon transverse

Le côlon transverse est la partie du côlon compris entre les angles coliques droit et gauche, grossièrement transversal, il s'étend d'un hypochondre à l'autre, le côlon transverse est oblique à gauche en haut et en arrière l'extrémité gauche est plus haute située et plus profonde, Il mesure environs 50cm.

2.3.4 Le côlon descendant

Le côlon descendant est le segment du côlon qui fait suite à l'angle colique gauche et se termine à la hauteur de la crête iliaque. Il est plus profondément situé dans la fosse lombaire que le côlon ascendant, il mesure en moyenne 12cm de long.

2.3.5 Le côlon iliaque

C'est la partie du côlon compris entre la crête iliaque et la ligne arquée du détroit supérieur, situé à la fosse iliaque gauche. Il mesure 10 à 15cm de long.

2.3.6 Le côlon pelvien ou sigmoïde

Le côlon pelvien ou sigmoïde est la portion terminale mobile du côlon, intercalé entre le côlon iliaque et le rectum, il a la forme d'une anse mobile Sa longueur est variable, il mesure en moyenne 40cm (**Chenafa, 2016**).

3 Le rectum

Le rectum appartient au petit bassin, il comprend la partie terminale du tube digestif, il prolonge le côlon sigmoïde, il est situé en avant du sacrum et en arrière du pubis, et il se spécifie par sa région renflée appelée ampoule rectale. Le rectum mesure environ 15 à 17 cm de long et est prolongé par l'anus, sa structure histologique est la même à celle du côlon. Le rectum est constitué par deux entités :

- Un segment pelvien.
- Un segment périnéal (Gaillot, 2006).

4 Histologie du côlon

Le côlon est un tube tapissé intérieurement d'une muqueuse et extérieurement d'une séreuse. Il se caractérise par l'absence de l'élément d'amplification de surface et de valvules conniventes (Quevan Villiers et al., 1972). La paroi du côlon est constituée de 4 couches qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (Friemel et Jarry, 2004).

4.1 La muqueuse

Elle Comprend trois couches :

A. Une couche de cellules épithéliales

Elles forment l'épithélium glandulaire de type Lieberkühnien, composé de plusieurs types de cellules :

- Les entérocytes** ou cellules absorbantes, constituent la majeure partie de l'épithélium superficiel, leur plateau strié est fait de microvillosités plus courtes, et moins nombreuse que l'intestin grêle, cet épithélium s'invagine pour former les glandes de Lieberkühn (Figure 04).
- Les cellules caliciformes (Figure 05)**, cellules sécrétrices du mucus qui s'intercalent entre les cellules épithéliales dans l'épithélium superficiel et constituent la majorité des cellules des glandes.
- Les cellules endocrines** siègent surtout au fond des glandes, la moitié profonde des glandes contient les cellules souches (Caroline, 2010).

B. La lamina propria

C'est une couche de tissu conjonctif lâche très riche en capillaires sanguins et lymphatiques, en leucocytes et autres cellules de système de défense contre les microorganismes qui sont susceptibles de traverser l'épithélium (**Robert, 1998**).

C. La muscularis mucosa

C'est une fine couche de cellules musculaires lisses qui en se contractant peuvent modifier les plis de l'épithélium (**Figure 05**). En raison de la couche musculaire, des plis se forment à la surface de la muqueuse. Ces plis appelés haustrations, sont transverses à l'axe du côlon et occupent entre un tiers et la moitié de la circonférence du côlon (**Friemel et Jarry, 2004**).

4.2 La sous muqueuse

Elle est formée d'une couche de tissu conjonctif, et parcourue par des vaisseaux sanguins et des éléments de plexus nerveux ou muqueux ou plexus de Meissner, et contenant de nombreuses cellules : lymphocytes, plasmocytes et macrophages (**Tortora et Grabowski, 2000**).

4.3 La musculuse

Elle conserve sa disposition en deux plans de couche circulaire, interne musculaire et externe longitudinale, entre ces deux couches se trouve un réseau de neurones principalement de deux plexus nerveux. Le plexus myentérique ou plexus d'Auerbatch est constitué d'un réseau nerveux de ganglions situé entre la couche longitudinale et circulaire de la musculuse (**Gabella, 1987**). Le plexus sous muqueux ou plexus de Meissner situé entre la muqueuse et la musculuse circulaire est constitué d'un réseau dense de faisceaux nerveux se propageant dont la totalité de la lamina propria, il innerve les glandes muqueuses et la muscularis mucosae (**Guyton, 2002**).

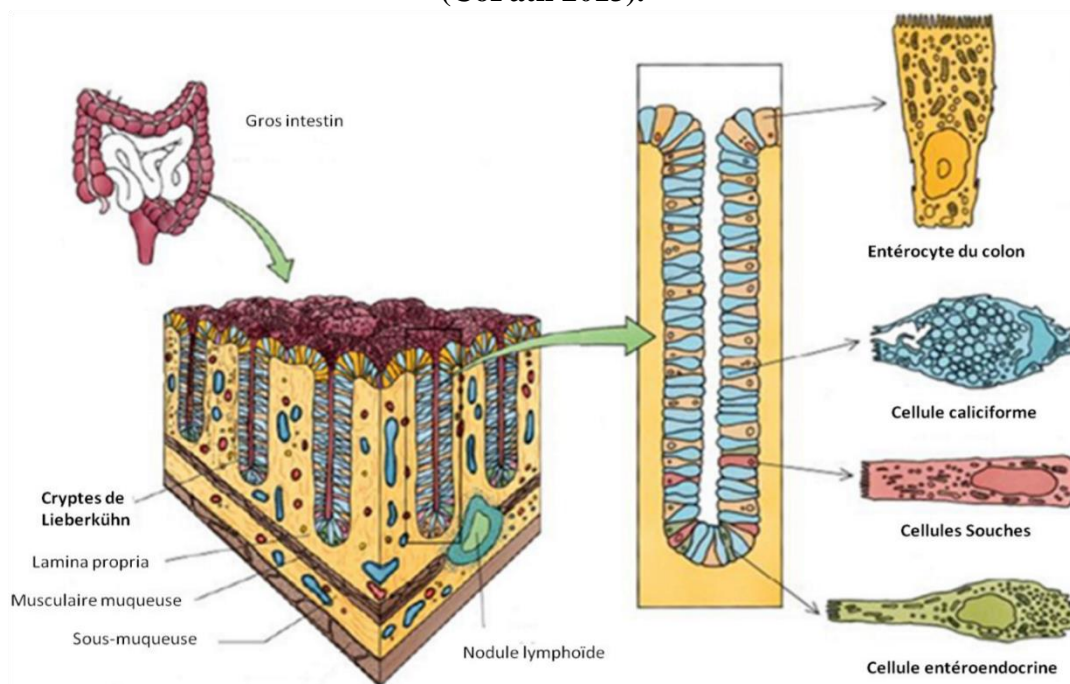
4.4 La séreuse

C'est une mince couche de tissu conjonctif permet aux différents segments de tube digestif de se replier et de se glisser les uns sur les autres dans le côté abdominal. La séreuse contient des éléments vasculaires (branche des artères et des veines mésentériques), lymphatiques et des troncs nerveux (**Friemel et Jarry, 2004**).



Figure 04 : Histologie de la paroi colique (a) observé au microscope $x10$, et de la muqueuse colique (b) observée au microscope $x40$, x = glandes de lieberkhün.

(CoPath 2013).



(Dijon, 2011).

Figure 05 : Représentation histologique du côlon humain.

5 Les cryptes de Lieberkühn

Les **cryptes de Lieberkühn**, cryptes du côlon ou **glandes intestinales** sont des glandes exocrines tubuleuses droites de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon qui s'invaginent sous forme de cryptes (Vinson, 2016). Elles ont un rôle essentiel dans le fonctionnement de l'homéostasie, la prolifération cellulaire et le renouvellement de l'épithélium muqueuse. La

base des cryptes est une zone qui comprend des cellules progénitrices bordées de cellules mésenchymateuses qui sont les myofibroblastes péri-cryptiques. Au cours du renouvellement cellulaire, les cellules progénitrices se divisent et se différencient en cellule épithéliales (entérocytes, cellules caliciformes, cellules de Paneth) et montent progressivement à la surface des cryptes au fur et à mesure de leur différenciation (Alwan et al., 2010).

Le cancer colorectal survient par suite d'une prolifération incontrôlée des cryptes de Lieberkühn (Vinson, 2016).

En histologie, les glandes apparaissent comme des structures en rosette selon le plan de coupe (**Figure 06**).



Figure 06 : Coupe histologique transversale de cellules de cryptes intestinales.

(Vinson, 2016).

6 Physiologie du côlon

Les fonctions essentielles de gros intestin sont l'absorption d'eau transformant les résidus alimentaires liquides de l'intestin grêle en matières fécales (concentration et solidification des matières fécales par l'absorption d'eau et d'électrolytes), la lubrification de ces matières et leur propulsion vers le rectum, l'entreposage et l'évacuation maîtrisée des selles par l'anus. La

fonction digestive est assurée par la flore intestinale abondante, constituée de bactéries commensales, assurant la dégradation des résidus alimentaires et la synthèse des vitamines **(Bernier, 1984)**.

Les fonctions du côlon contribuent de manière importante au bien-être général des êtres humains. Sur le plan fonctionnel, le côlon peut être divisé en deux parties séparées au niveau de côlon transverse, sont le côlon droit et le côlon gauche. Le côlon droit (cæcum et côlon ascendant), agit comme une région de stockage pour l'efflux iléique, et joue un rôle majeur dans l'absorption de l'eau et des électrolytes, de même que dans la fermentation des sucres non digérés. Le côlon gauche (côlon descendant, côlon sigmoïde et rectum) agit comme un conduit pour le passage de résidus, et intervient dans l'entreposage et l'évacuation des selles avant la défécation **(Vander et al., 1977) (Hagger et al., 1998)**.



CHAPITRE II

CANCER

COLIQUE

1 Définition du cancer

Le terme de « cancer » recouvre un large éventail de maladies différentes qui présentent néanmoins certaines caractéristiques communes :

- Des cellules normales au départ se multiplient de façon incontrôlée, elles prolifèrent et se transforment en cellules cancéreuses.
- Les cellules cancéreuses envahissent le tissu sain, elles le compriment et le détruisent.
- Certaines de ces cellules peuvent se détacher de l'endroit où elles se sont constituées et donner naissance à des foyers secondaires dans d'autres parties du corps : les métastases (Sabine, 2015).

1.1 Définition du cancer colique

Le point commun entre le côlon et le rectum est la muqueuse intestinale, paroi tapissant l'intérieur de l'intestin, formée de cellules superficielles (l'épithélium). Cette muqueuse, peut sous l'influence de mutations, se transformer progressivement en tissu cancéreux. Il s'agit d'abord de polypes dits adénomateux (les adénomes étant des tumeurs bénignes résultant de la prolifération régulière d'un épithélium glandulaire normal), qui restent limités à la paroi du côlon ou du rectum, puis, dans un second temps, des cancers encore appelés adénocarcinomes lieberkühnien.

Les cellules cancéreuses (malignes) qui forment le cancer prolifèrent donc sans contrôle de l'organisme (Gramont et al., 2015). Les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées à la première couche du côlon, la muqueuse. Avec le temps et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur s'étend plus profondément à l'intérieur de la paroi du côlon, à travers les autres couches. Des cellules cancéreuses peuvent ensuite se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins ou lymphatiques pour aller envahir d'autres parties du corps :

- Les ganglions lymphatiques proches du côlon.
- Le foie, les poumons ou le péritoine.

Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases.

2 Epidémiologie

2.1 Dans le monde

Le CCR est la troisième cause de mortalité dans le monde, après les cancers du poumon chez l'homme et du sein chez la femme, avec plus de 600000 cas de décès soit 8% de l'ensemble des décès. Géographiquement, il a été constaté une grande variation de son incidence à travers le monde dont près de 55 des cas surviennent dans les pays les plus développées. Ainsi, les plus hauts taux sont observés en Australie / nouvelle- Zélande, et les plus faibles en Afrique de l'Ouest (Sedkaoui, 2015).

2.2 En Algérie

En Algérie, le CCR est au deuxième rang, pour les deux sexes (**Figure 07**). Le cancer le plus fréquent chez la femme est le cancer du sein avec 8177 cas, et viennent par la suite le cancer colorectal 1690, le cancer de col de l'utérus 1288, le cancer de la thyroïde 1250 et le cancer de l'ovaire 821. Par contre chez l'homme, le cancer le plus fréquent est le cancer des poumons avec 2201 cas, et viennent ensuite le cancer colorectal 1690, le cancer de la vessie 1391, le cancer de l'estomac 1044 et le cancer de prostate 1037.

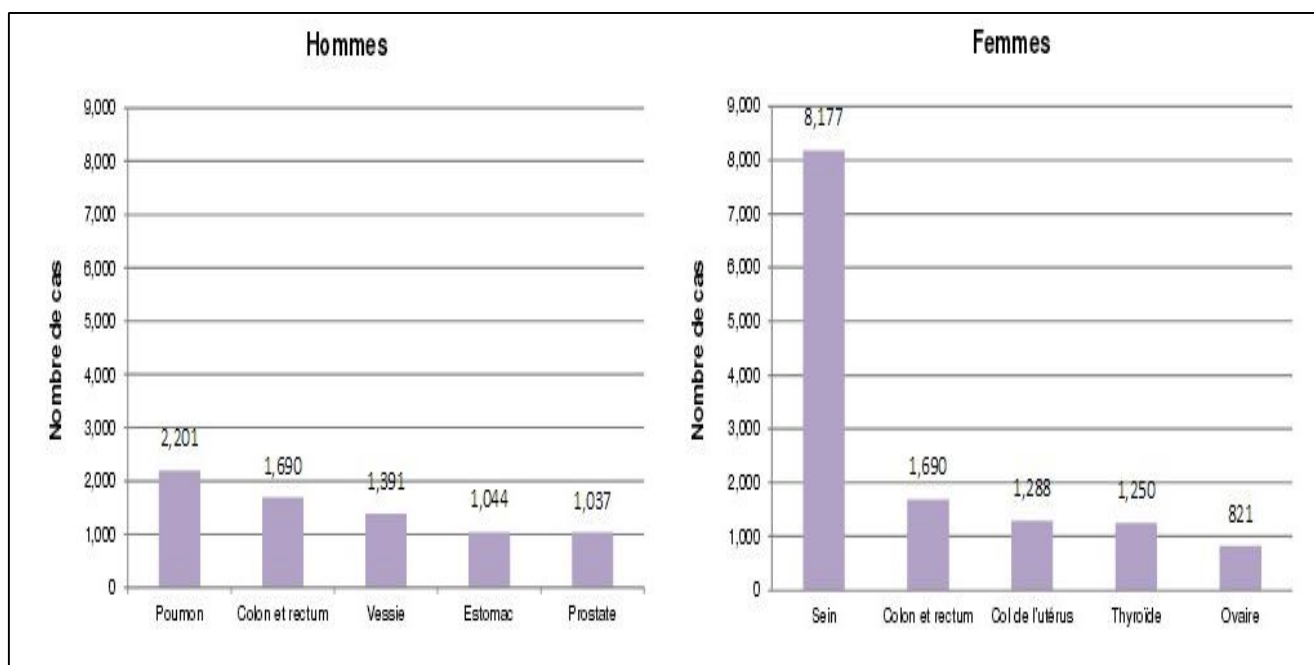


Figure 07 : Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie selon l'OMS 2014.

3 Histoire naturelle du cancer colorectal

L'épithélium colique maintient physiologiquement un équilibre entre prolifération, différenciation et mort cellulaire pour assurer son renouvellement perpétuel. La transformation néoplasique survient lors d'une dérégulation de ces mécanismes au profit de la prolifération cellulaire.

La tumorigenèse du côlon et du rectum (**Figure 08**) commence par une hyperprolifération de l'épithélium colique, qui correspond à la première anomalie décelable : le foyer de cryptes aberrantes (**FCA**) (**Pretlow et al., 1992**). Ces foyers forment ensuite des tumeurs bénignes, les adénomes, dont il existe différents types histologiques, et qui sont caractérisés par la présence d'une dysplasie glandulaire de bas grade, puis de haut grade.

Environ 5% des adénomes progressent vers un cancer (**Stryker et al., 1987**). On estime que 90% des CCR sont des adénocarcinomes. Le développement d'un carcinome est d'abord superficiel, puis intra-muqueux, infiltrant le chorion sans envahir la sous-muqueuse (carcinome *in situ*). Le carcinome invasif peut envahir la sous-muqueuse, avec un risque d'embolie lymphatique tumoral. Le carcinome s'étend ensuite progressivement en profondeur dans la paroi colique, dans la sous-muqueuse, la musculieuse, puis la séreuse. Certains clones acquièrent la capacité de disséminer et de former des métastases à distance. Dans 75% des cas, les CCR métastasent au niveau du foie. Les autres localisations sont pulmonaires, osseuses ou cérébrales. (**Phelip et al., 2014**).

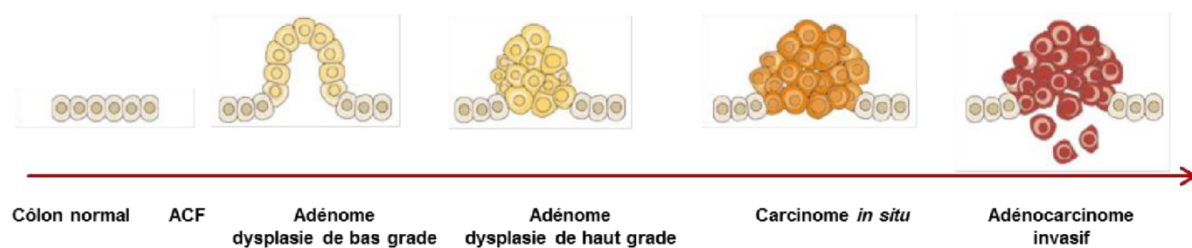


Figure 08 : Histoire naturelle du cancer colorectal.

(**Renaud, 2015**).

4 La cancérogenèse

La cancérogenèse colorectale met enjeu un processus multi-étapes fait de modifications génétiques et moléculaires, induisant des modifications histologiques, amenant à la formation d'un adénome puis d'un adénocarcinome. Ce processus séquentiel de cancérogenèse est lent et

implique différentes voies de signalisation (**Thun et al., 2002**). Plusieurs mécanismes, facteurs et de nombreuses étapes sont impliqués dans la cancérisation d'une cellule saine. Ces mécanismes peuvent être divisés en trois phases : **initiation, promotion et progression** :

- **Initiation** : première phase de la cancérogénèse, correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc.),
- **Promotion** : seconde étape, correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée,
- **Progression** : correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (**Pitot et al, 2006**).

4.1 Étapes de la cancérogénèse

Elle s'effectue en quatre grandes étapes :

- **Dysplasies** : Différenciation cellulaire avec hyperplasie (nombre d'assises cellulaires augmente).
- **Cancer in situ** : Prolifération cancéreuse sur l'ensemble de l'épaisseur de la muqueuse sans franchissement de la membrane basale.
- **Cancer invasif** : Franchissement de la membrane basale et envahissement des tissus sous-jacents.
- **Cancer métastatique** : Franchissement des vaisseaux et colonisation d'autres organes.

5 Classification histopathologique des différents tumeurs épithéliales colorectales

La classification de l'OMS distingue plusieurs types histologiques de tumeurs épithéliales colorectales (**Bosman et al., 2010**) :

A. Les lésions préneoplasiques

- Les foyers de cryptes aberrantes dysplasiques et hyperplasiques.

B. Les lésions précurseurs

- Les adénomes tubulaires, villos, tubulo-villos.

- Les tumeurs festonnées : polypes hyperplasiques, adénomes festonnés sessiles, adénomes festonnés traditionnels.

C. Les adénocarcinomes

Parmi les adénocarcinomes, plusieurs variants plus rares sont distingués :

- Adénocarcinomes mucineux.
- Carcinomes à cellules en bague à chaton.
- Carcinomes médullaires.
- Carcinomes festonnés.

6 Physiopathologie du CCR

6.1 Lésions prénéoplasiques

6.1.1 Foyers de cryptes aberrantes

Ce sont des lésions pré-néoplasiques, à potentiel évolutif malin, qui constituent les précurseurs morphologiques les plus précoces des néoplasies épithéliales (**Heresbach et al., 2003**). Les **FCA** sont des lésions microscopiques, définies par la chromoendoscopie à l'aide du bleu de méthylène objectivant un aspect élargi des cryptes avec augmentation de l'espace intercryptique entourées d'un épithélium épaissi avec une mucosécrétion diminuée. Ces foyers sont classés en deux types :

- **Hyperplasiques** : caractérisés par des anomalies architecturales et pas d'anomalies cellulaires. (**Figure 09**).
- **Dysplasiques** : caractérisés par des anomalies architecturales et cellulaires (une stratification des noyaux, une présence de mitoses dans les deux tiers superficiels des cryptes et une raréfaction des cellules caliciformes) (**Figure 10**). La plupart de ces lésions sont observées au niveau du côlon distal (côlon descendant, sigmoïde et rectum) (**Launoy et al., 2009**). La prolifération cellulaire anormale conduit à l'accumulation des cellules dans la muqueuse, aboutissant à la formation d'un polype (**Renaud, 2015**).

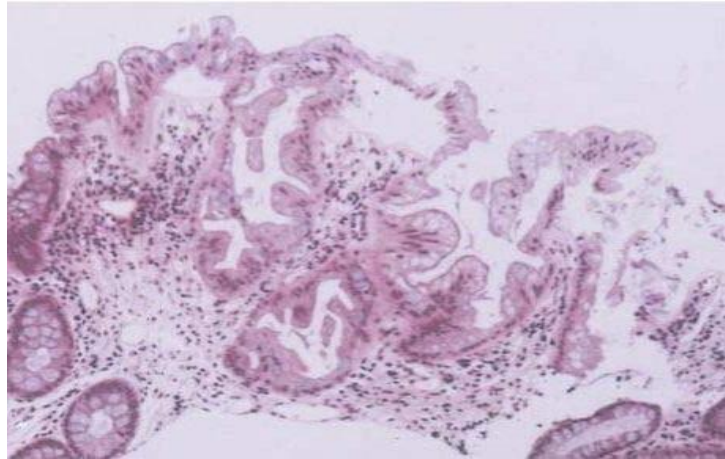


Figure 09 : Foyer de cryptes aberrantes hyperplasiques, présentant une lumière festonnée. Grossissement x20. Coloration HE.
(Takayama et al., 1998).

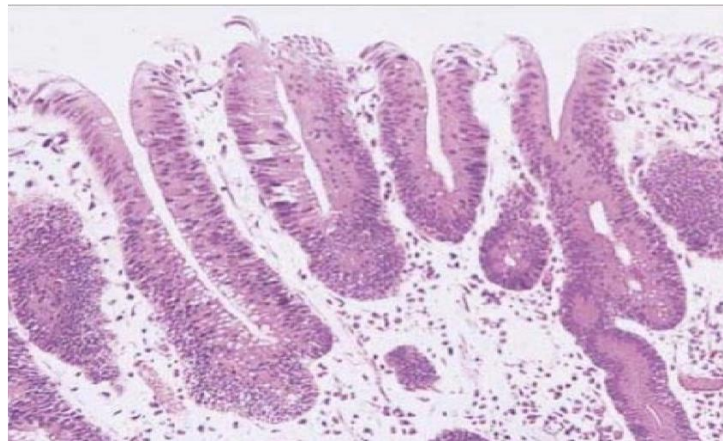


Figure 10 : Foyer de cryptes aberrantes dysplasiques, présentant une perte de polarité, un hyperchromatisme des noyaux et une stratification nucléaire. Grossissement x20. Coloration HE.

(Takayama et al., 1998).

6.2 Polypes

Un polype est une excroissance développée sur une muqueuse. Cette expression est utilisée à tort dans le langage courant pour désigner une lésion qui précède le cancer, c'est le terme d'adénome qu'il faudrait utiliser. 70 à 75% des polypes sont susceptibles d'évoluer en carcinome (polypes adénomateux), les 25-30% restant n'évolueront jamais en carcinome. Les polypes adénomateux sont répartis en trois types selon une classification anatomo-pathologique se basant sur le contingent vilieux :

- adénomes tubuleux (AT).

- adénomes tubulo-villeux (**ATV**).
- adénomes villeux (**AV**).

Parmi les polypes non néoplasiques, on retrouve principalement les polypes hyperplasiques qui ne pourront pas être différenciés des polypes adénomateux par simple endoscopie mais qui devront être analysés après résection.

6.3 Adénomes

Les adénomes sont des tumeurs bénignes glandulaires correspondant à un foyer circonscrit de dysplasie. Par définition, un adénome est donc une dysplasie. Selon l'importance des anomalies cellulaires (nucléaires et cytoplasmiques) et architecturales, l'adénome peut être une dysplasie de bas grade (bien différenciée) ou de haut grade (peu différenciée). Un adénome est une tumeur néoplasique bénigne, précurseur d'une tumeur néoplasique maligne, le carcinome colorectal.

Les adénomes peuvent être classés selon leur aspect macroscopique en :

- Adénomes plans, à peine visibles sur la muqueuse.
- Adénomes polyploïdes (ou polypes adénomateux).

Seulement 5% des polypes adénomateux évoluent vers le carcinome. Les facteurs qui influencent le plus cette transformation maligne sont la taille, la présence d'une composante villeuse et le degré de dysplasie (haut grade ou bas grade). Plus la taille de l'adénome polyploïde est importante, plus la transformation maligne sera importante. De même, les adénomes villeux sont plus à risque de se transformer en carcinome que les autres. Les polypes adénomateux laissés en place exposent à un taux cumulé de cancer colorectal de 25% à 5 ans. La durée moyenne de la séquence adénome-cancer est estimée à une dizaine d'années (**Launoy et al., 2009**).

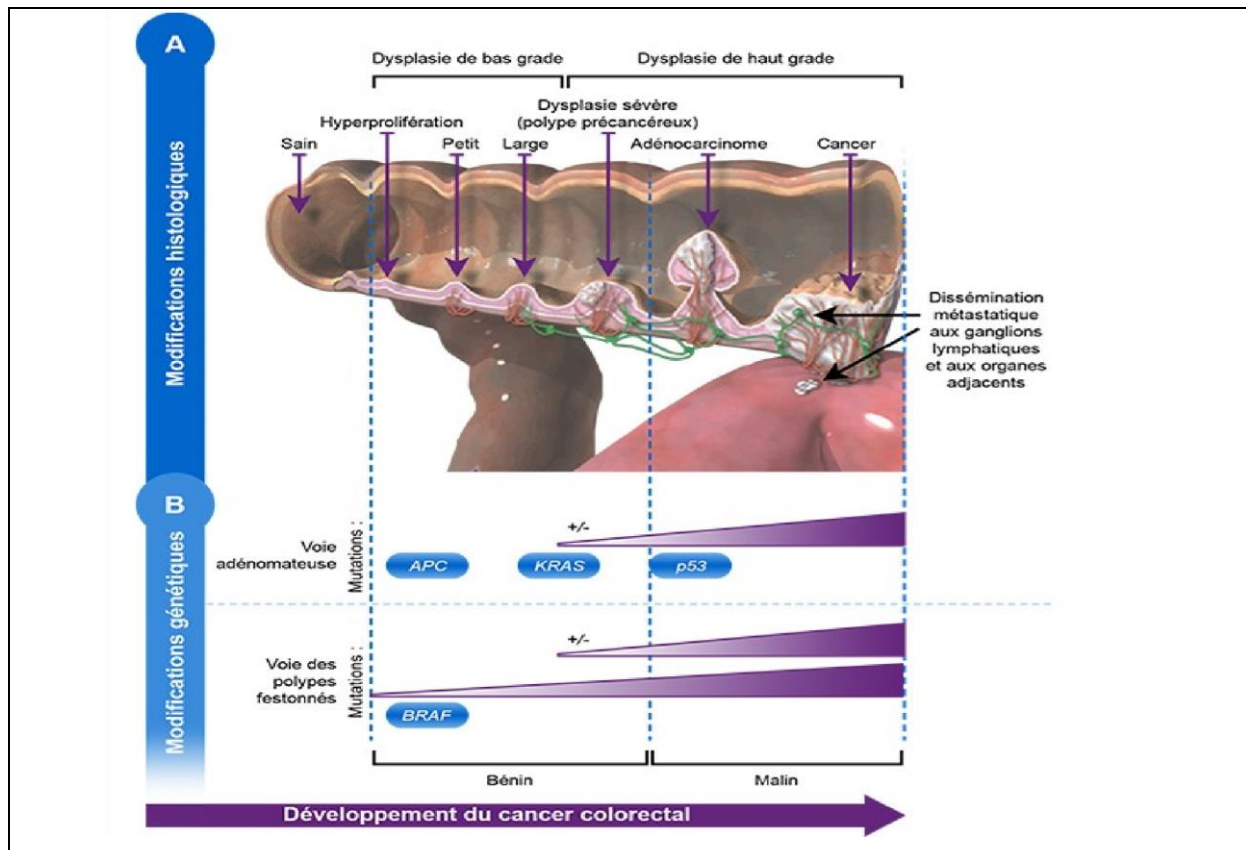


Figure 11 : Processus du développement du cancer colorectal.

(<https://www.e-cancer.fr>).

7 Aspects moléculaires du développement de cancer colorectal

Le CCR est une maladie hétérogène, sa carcinogénèse est multi-étages avec un processus d'initiation et de transformation des cellules normales suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN (Vogelstein et al., 1989). La transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse serait liée à l'accumulation successive de mutations activatrices d'oncogènes et de mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs (Fearon et Vogelstein, 1990). Les altérations de ces gènes oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs sont sous-tendues par trois grands mécanismes (Svrcek et al., 2011) :

7.1 L'instabilité chromosomique = cancers CIN (chromosome instability)

Caractérisés par une perte de chromosome(s) ou de fragments chromosomiques lors des phénomènes de mitoses (Fearon et Vogelstein, 1990). Les cancers de type LOH (Loss of Heterozygoty) ou CIN représentent environ 65 à 70% des CCR sporadiques (Tariq et Ghias, 2016). Du point de vue moléculaire, ces cancers sont caractérisés par une aneuploïdie des cellules tumorales, des pertes alléliques fréquentes, ainsi que de nombreuses mutations

activatrices d'oncogènes ou inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. La voie CIN classique se caractérise ainsi par une accumulation de mutations en cascade. Elle commence par l'inactivation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) (5q21). Cette mutation peut parfois être germinale et est alors responsable de la polypose adénomateuse familiale (PAF), qui est une des causes les plus fréquentes de CCR héréditaires. Elle est suivie par la mutation secondaire de l'oncogène K-RAS (12p12) qui favorisera la progression tumorale, et de l'inactivation du gène suppresseur tumoral TP53. (Fearon et Vogelstein, 1990) (Gryfe et al., 1997) (Figure 12).

7.2 L'instabilité microsatellitaire secondaire à une instabilité génétique = cancers MSI (microsatellite instability)

Causés par la perturbation des gènes de réparation de l'ADN. Elle est présente dans environ 15 % des cancers du côlon sporadique et dans 95% des cas dans le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary Non Polyposis Côlon Cancer) (Paillas, 2011). L'instabilité microsatellitaire résulte de la défaillance du système de détection et de réparation de mésappariement des bases de l'ADN : système MMR (MisMatch Repair). L'instabilité microsatellitaire peut entraîner la réplication de séquences d'ADN répétitives dans des régions courtes non codantes (microsatellites) dont peut résulter une susceptibilité accrue à des mutations génétiques ultérieures. Les quatre gènes clés de ce système identifiés à ce jour chez l'homme sont : mut L homologue 1 (MLH1), mut S homologue 2 (MSH2), mut S homologue 6 (MSH6) et postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) (Figure 12).

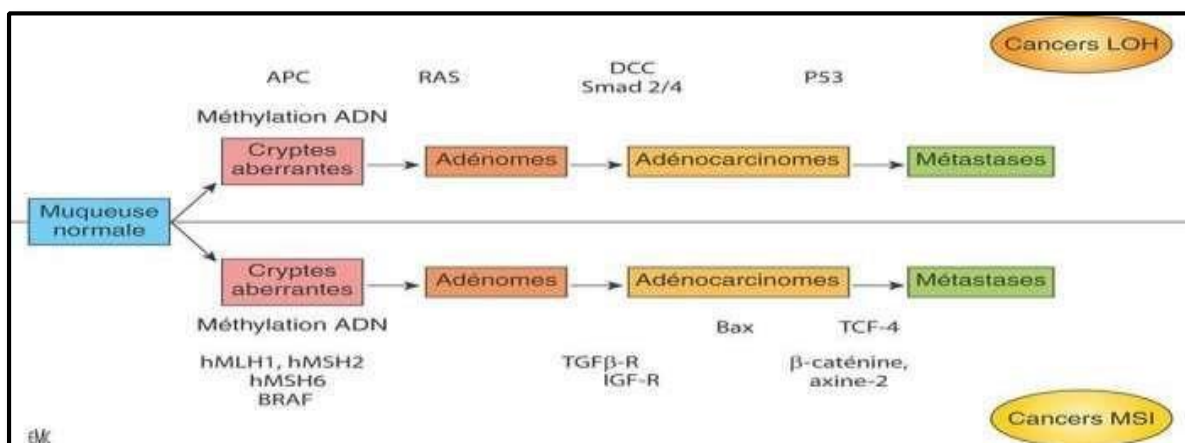


Figure 12 : Deux mécanismes de carcinogenèse colique, la perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite.

(Manceau et al., 2014).

7.3 Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)

Anomalie plus récemment décrite (**Retornaz et al., 2018**), elle concerne 20 à 30 % des tumeurs sporadiques. Récemment, on pensait que la cancérogénèse n'était due qu'à des modifications de la séquence de l'ADN. Il est maintenant admis que les mécanismes épigénétique jouent un rôle aussi important dans la cancérogénèse que les mécanismes génétiques. Lorsqu'on aborde la question de la méthylation et du cancer, deux événements majeurs et indépendants semblent étroitement liés et impliqués dans la tumorigenèse, l'hypométhylation et l'hyperméthylation (**Manceau et al., 2014**).

8 Facteurs de risques et prévention

8.1 Facteurs de risques

Les facteurs de risques du cancer colorectal sont :

- ✚ l'âge >50 ans.
- ✚ le surpoids.
- ✚ l'obésité.
- ✚ une alimentation riche en graisse animale.
- ✚ l'alcool.
- ✚ le tabac.
- ✚ l'inactivité physique.
- ✚ la consommation importante de viande rouge ou de viandes transformées (>500g par semaine).

D'autres facteurs de risque :

- ✚ La présence d'un antécédent personnel ou familial d'adénome colorectal ou de CCR. Entre 60 et 80 % des cancers rectocoliques se développent à partir d'un adénome. Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille, de l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome, et du degré de dysplasie.
- ✚ Certains caractères transmis de manière héréditaire, comme dans **la polypose adénomateuse familiale (PAF)**, et le syndrome de **Lynch (Olschwang et al., 2006)**,

sont responsables d'un risque accru de CCR . Ces formes familiales représentent moins de 10 % des cancers du côlon et du rectum, et touchent souvent des individus plus jeunes que les formes sporadiques.

- ✚ **Les maladies inflammatoires** du tube digestif (maladie de **Crohn** et rectocolite hémorragique **RCH**), présentent un risque de transformation cancéreuse. Le risque existe surtout pour les pancolites évoluant depuis plus de 10 ans.

8.2 Prévention

La prévention primaire, repose essentiellement sur le contrôle des facteurs de risque (arrêt du tabagisme et réduction de la consommation d'alcool), la modification des habitudes de vie (augmentation de l'activité physique, de la part des fibres dans l'alimentation et de la consommation de laitages, réduction de la consommation de viandes et de charcuterie) et la normalisation du poids.

Les facteurs protecteurs sont donc la pratique d'une activité physique (cancer du côlon uniquement), une alimentation riche en fibres, et notamment avec la consommation de céréales complètes.

9 Symptômes et Diagnostic

9.1 Diagnostic du cancer du côlon

Très longtemps asymptomatique, le cancer du côlon peut se révéler par certains symptômes pouvant attirer l'attention et conduire parfois à une consultation médicale bien que ces symptômes soient peu spécifiques. Ils comprennent :

- ✚ Des troubles du transit intestinal : constipation soudaine ou qui s'aggrave, diarrhée qui se prolonge ou alternance de diarrhée et de constipation.
- ✚ Un méléna (cancer du côlon droit) ou des rectorragies.
- ✚ Une anémie ferriprive (cancer du côlon droit surtout).
- ✚ Des douleurs abdominales à type de coliques, évoluant par crises de 2 ou 3 jours, accompagnés parfois de gargouillements abdominaux.
- ✚ Une perte de poids inexplicée et/ou une petite fièvre persistante.

- ✚ Une altération de l'état général.
- ✚ Une tumeur abdominale palpable ou une hépatomégalie hétérogène (métastases hépatiques).

Si les symptômes précédemment décrits sont peu marqués ou ont été ignorés, parfois ce sont des complications qui révèlent l'existence du cancer :

- ✚ Obstruction intestinale.
- ✚ Abscès ou fistule digestive.
- ✚ Perforation/péritonite de la tumeur dans la cavité abdominale.

Le diagnostic se fait pour le cancer du côlon : par la coloscopie totale avec prélèvements biopsiques (au minimum 10 à 15 biopsies endoscopiques en vue des tests de biologie moléculaire).

9.2 Diagnostic du cancer du rectum

Les circonstances qui révèlent un cancer du rectum, peuvent être les mêmes que celles du côlon avec plus spécifiquement des rectorragies, un syndrome rectal (épreintes et/ou des ténésmes), une constipation ou diarrhées récentes.

Pour le cancer du rectum, plus accessible : le diagnostic est fait par coloscopie courte avec biopsie. Cet examen doit être complété par une coloscopie totale.

Si un cancer est détecté, on appréciera son étendue par d'autres examens complémentaires : échographie endorectale, scanner ou IRM à la recherche de métastases abdominales, pulmonaires ou hépatiques.

10 Principes thérapeutiques

Différentes approches peuvent être utilisées pour traiter un cancer colorectal : **la chirurgie**, **la radiothérapie** (pour les cancers du rectum), **la chimiothérapie** et les thérapies ciblées.

10.1 La chirurgie

Le traitement des cancers colorectaux repose principalement sur la chirurgie en supprimant la portion du côlon ou du rectum atteinte par la tumeur en respectant une marge saine. Elle peut s'effectuer par laparotomie ou par coelioscopie. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend de la taille, de la localisation de la tumeur. Les ganglions lymphatiques locaux sont

aussi prélevés et analysés pour décider de la suite thérapeutique à mettre en place. En cas de petite tumeur localisée et en l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques, la chirurgie seule peut être suffisante, on parle alors de chirurgie curative.

10.2 La radiothérapie

Elle est utilisée dans le cancer du bas rectum. Associée à la chirurgie, elle permet de diminuer les récurrences locales. Quand la radiothérapie est indiquée, elle est le plus souvent réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et la rendre plus facile à enlever. Dans ce cas, la radiothérapie est fréquemment associée à une chimiothérapie. Elle peut être aussi indiquée dans le traitement des métastases (**Cotte et al., 2019**).

10.3 La chimiothérapie

Ces traitements sont proposés soit après la chirurgie dans les cancers avec atteinte ganglionnaire pour réduire les risques de récurrences et améliorer les chances de guérison (chimiothérapie adjuvante), soit dans les cancers avec métastases en associant alors chimiothérapie et thérapie ciblée. Ces anticancéreux peuvent aussi être administrés comme seul traitement si la chirurgie n'est pas possible (chimiothérapie palliative).

10.4 Les thérapies ciblées

En ce qui concerne les thérapies ciblées, actuellement quatre médicaments sont utilisés :

- Le bévacicumab (Avastin®).
- Le cétuximab (Erbix®).
- Le panitumumab (Vectibix®).
- L'aflibercept (Zaltrap®).

Ces anticorps monoclonaux agissent selon le même principe. Par exemple le bévacicumab et l'aflibercept, possèdent le même mécanisme d'action en agissant contre le facteur VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dont la tumeur a besoin pour fabriquer ses vaisseaux sanguins (angiogénèse).

En pratique, les thérapies ciblées sont utilisées en association avec de la chimiothérapie pour les cancers colorectaux avancés (**Phelip, 2018**).

11 Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

11.1 Le stress oxydatif

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et leur élimination par des systèmes de défenses antioxydantes autrement dit c'est un déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant. (Figure13).

Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : **protéines, lipides** et **acides nucléiques** (Wolin et al., 2005).

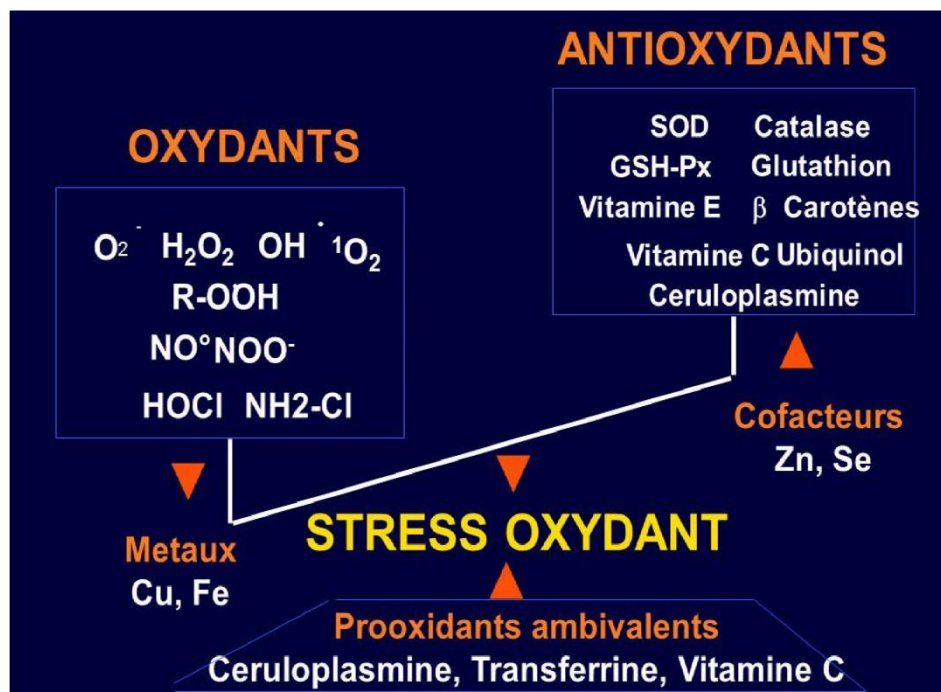


Figure 13 : Balance oxydant /antioxydant.

(Descamps-Latscha et Witko-Sarsat , 2003).

12 Les espèces réactives de l'oxygène dans la cellule

L'oxygène est un élément vital au bon fonctionnement cellulaire car il permet la formation d'énergie utilisable par la cellule. Pour autant il n'en reste pas moins dangereux dans la mesure où il est source de nombreuses espèces réactives dérivées de l'oxygène ou reactive oxygen species (ROS). Ces dernières sont des molécules très réactives, avec un potentiel oxydant élevé, ils ont la propriété d'attaquer et altérer les composants moléculaires de la cellule.

Pour comprendre cette réactivité importante, il faut se pencher sur la structure électronique de ces molécules, en effet la plupart d'entre elles sont des radicaux libres tel que l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, le radical hydroxyl HO^{\bullet} et l'oxyde nitrique NO^{\bullet} à savoir qu'elles possèdent sur leur couche externe un ou plusieurs électrons non appariés (radical) et capable d'exister seules en tant que telle (libre) (Mandelker, 2008). Ainsi pour devenir plus stables elles ont tendance à compléter leur couche externe, en arrachant spontanément des électrons à d'autres molécules, on retrouve bien le caractère oxydant qui consiste à prendre des électrons à une espèce réductrice qui, elle, en donne.

Les réactions rédox sont considérées comme des transferts d'électrons où l'espèce oxydante prend des électrons alors que l'espèce réductrice en donne. Il est aussi possible de considérer ces réactions rédox comme des échanges de protons, en effet l'espèce oxydante prend des protons, alors que l'espèce réductrice en donne. Ainsi biologiquement une oxydation correspond souvent à une déshydrogénation (Lehninger et al., 1993).

L'oxygène O_2 par exemple est considéré comme un radical, ou plus exactement comme un bi-radical puisqu'il possède 2 électrons non appariés. Cela explique son fort pouvoir oxydant. En outre il existe également des espèces non radicalaires ayant tout de même une réactivité accrue, caractère oxydant, et qui peuvent donner après une réaction chimique des radicaux libres, c'est le cas du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , de l'oxygène singulet 1O_2 , et le peroxydinitrite NO_2^{\bullet} (Powers et Jackson, 2008).

13 Principales cibles biologiques du stress oxydatif

13.1 L'ADN

L'ADN est une cible privilégiée pour les ROS. La guanine par exemple, peut réagir avec le radical hydroxyl HO^{\bullet} pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement.

13.2 Les protéines

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des ROS. Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et

peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (nonreconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique) (**Haleng et al., 2007**).

13.3 Les lipides

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyde (ROO•), suffisamment réactif pour arracher un H⁺ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction (**Atkin et al., 2005**). Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes très réactifs, pouvant être considérés comme des messagers secondaires toxiques qui augmentent les dommages initiaux dus aux radicaux libres. Parmi ces aldéhydes formés lors de la peroxydation lipidique, le malondialdéhyde (MDA), qui est très étudié comme marqueur de la peroxydation lipidique, ce dernier réagit avec les protéines et l'ADN, une fois fixé à la molécule d'ADN (au groupe amine des bases de l'ADN, le MDA semble être le produit le plus mutagène (**Haleng et al., 2007**) (**Marnett, 1999**).

14 Les défenses antioxydantes

Pour se protéger des effets délétères des ROS, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes. On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque, l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes (**Haleng et al., 2007**).

14.1 Les systèmes enzymatiques

Il s'agit principalement de trois enzymes, la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) (**Lehucher-Michel et al., 2001**).

a) La Superoxyde dismutase (SOD)

la superoxyde dismutase accélère la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, Il existe plusieurs isoenzymes de SOD ; SOD ferreux (Fe-SOD), SOD à cuivre

(Cu-SOD) et SOD à manganèse (Mn-SOD) qui diffèrent selon la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire (**Zelko et al., 2002**).

b) La catalase

La catalase est présente dans de nombreux tissus et particulièrement abondante dans le foie et les globules rouges. C'est un tétramère dont chaque unité porte une molécule d'hème et une molécule de NADPH (**Kalpakcioglu et Senel, 2008**). Elle agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (**Sorg, 2004**).

c) La glutathion peroxydase GPx

La GPx est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine. IL est donc essentiel à la décomposition du H₂O₂ produit de manière continue et à des niveaux physiologiques dans la cellule (**Béguel, 2012**).

14.2 Les systèmes antioxydants non enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation (**Favier, 2003**).

a) Le Glutathion réduit (GSH)

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GSH-Px). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique (**Packer et al., 1997**)(**Powers et Lennon, 1999**). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d'H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (**Ji et al., 1992**).

b) La vitamine E.

c) La vitamine C.

d) Les caroténoïdes.

e) Les oligoéléments (le sélénium, le cuivre, le zinc) (Haleng et al., 2007**).**

15 Stress oxydatif et cancer

Le stress oxydatif dérivé de la production excessive des ROS peut conduire à la carcinogenèse dans les cellules normales (**Mao et al., 2017**).

La production accrue de ROS a été impliquée dans la tumorigenèse car le ROS est un cancérigène puissant qui cause des dommages à l'ADN et des mutations génétiques, ce qui peut éventuellement conduire à l'induction de l'instabilité génomique et à la transformation cellulaire (**Andrisic et al., 2018**).

Les dommages à l'ADN induits par les ROS donnent naissance à des mutations impliquées dans des gènes suppresseurs de tumeurs ou des oncogènes, si ces dommages ne peuvent pas être correctement réparés, des mutations d'ADN se produiront, ce qui induira davantage le cancer à la fin (**Junior et al., 2017**).

Le développement du cancer se divise en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression) dans lesquelles le stress oxydatif est impliqué. Dans la première étape des lésions peuvent se produire sous l'effet de radiations ionisantes ou de rayonnements ultraviolets par exemple, dans ce cas, les ROS jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules (**Figure 14**) (**Pincemail et al., 1998**).

Les ROS peuvent agir comme messagers secondaires (**Palmer, 1997**), en modifiant dans la cellule la régulation rédox du glutathion (GSH), il en résulte une activation de la thiorédoxine (TRX) qui active le facteur de transcription NF-KB normalement dans un état inactif dans le cytoplasme, une fois activé, le NF-KB migre dans le noyau de la cellule où il peut transactiver des gènes cibles. Il participe de la sorte à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquées dans le processus du développement du cancer.

La seconde étape peut se produire spontanément ou être induite par un promoteur tumoral comme les lipides alimentaires, les hormones ou même une inflammation. Ces facteurs vont permettre le maintien du caractère immortel de la cellule lors de sa multiplication.

Au cours de la phase de progression, les cellules pré-néoplasiques évoluent en cellules cancéreuses dû à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales les cellules cancéreuses, à la persistance du facteur causal ou à des perturbations dans les mécanismes de défense (systèmes de réparation de l'ADN permettant, par exemple, l'excision des bases oxydées) induites par une augmentation du stress oxydatif.

En outre le stress oxydant stimule la surexpression du facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF un facteur important de l'angiogenèse tumoral et la néovascularisation.

(Schafer et al., 2003). Des données cumulées suggèrent que le stress oxydatif contribue directement à la progression néoplasique et les métastases (Khamis et al., 2012).

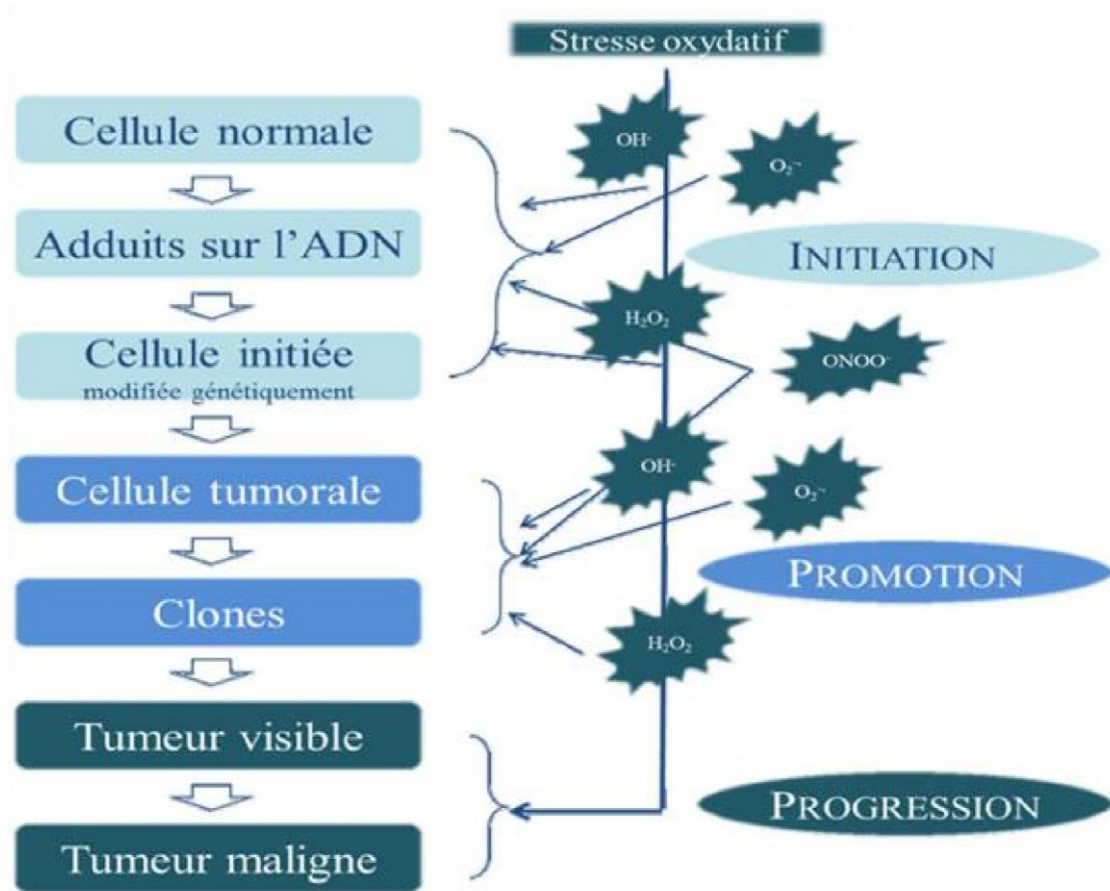


Figure 14 : Effet du stress oxydatif sur les trois étapes de la carcinogénèse.

(Newcomb et Loeb., 1998).



CHAPITRE III

URTICA

MEMBRANACEA

1 Description général des orties « *Urtica sp.* »

Les orties sont des herbes annuelles ou pérennes, à poils urticants et à tiges dressées, et quadrangulaires, les feuilles opposées sont dentées ou lobées avec deux ou quatre stipules, par nœud. Les fleurs petites, unisexuées et tétramères sont en grappes ou en cymes contractées, apétales, elles sont pourvues uniquement d'un calice à quatre sépales et les fleurs femelles donnent à maturité un fruit sec indéhiscent de type akène (**Fennane et al., 1999**).

les différentes parties des orties, sont indiquées en thérapie traditionnelle, leur utilisation locale y est surtout liée aux usages locaux contre l'anémie, le rhumatisme, l'eczéma, la rhinite allergique et rhumatoïde et les racines, en particulier sont utilisées pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (**Farag et al., 2013**).

De plus, l'extrait éthanolique de la partie aérienne d'ortie possède une activité anti nociceptive et antiinflammatoire significative (**Marrassini et al., 2010**).

Au Maroc, chez tous les herboristes les graines d'ortie sont utilisées trempées dans du lait contre la toux, le calcul rénal, les cystites et l'oligurie. La poudre des graines, en mélange avec d'autres graines est utilisée comme galactogène, en usage externe, les graines pulvérisées et mélangées à de l'huile d'olive sont employées partout en liniment sur le corps contre la gale et le prurit (**Bellakhdar, 1997**).

2 *Urtica membranacea* (ortie douteuse ou ortie à membrane)

2.1 Description général

L'ortie à membrane (*Urtica membranacea*) (**Figure 15**), appartient à la famille des Urticacées, qui comporte 1000 espèces qui apprécient les régions chaudes. Son nom vient de la forme particulière de ses grappes de fleurs ressemblant à un étroit ruban. Les plantes de cette famille sont nitrophiles, c'est-à-dire poussant sur des terrains riches en azote, et rudérales, elles poussent sur des milieux perturbés (**www.tela-botanica.org**).



Figure 15 : *Urtica membranacea* (ortie douteuse).

(Pancrat, 2008).

2.2 Description botanique

L'ortie douteuse est une plante annuelle, de 30 à 80 cm de haut, dressée et souvent rameuse.

- **Les feuilles** : opposées sont assez grandes, un peu plus longues que larges, ovales et aux bords dentés. Le pétiole fait à peu près la même longueur que le limbe et porte à sa base une seule stipule.
- **Les fleurs** : petites (1 mm), unisexuées sont rassemblées en grappes simples, spiciformes, elles aussi unisexuées.

Les grappes inférieures sont toutes femelles, cylindriques, les grappes supérieures sont mâles, plus longues que le pétiole de la feuille correspondante. Les fleurs sont insérées unilatéralement sur des axes bordés de deux ailes membraneuses. Cette forme est donc monoïque mais il existe parfois des formes dioïques, avec des pieds mâles et femelles séparés.

- **Les poils urticants** : ces poils urticants se retrouvent principalement chez les Urticaceae. Ils sont présents sur l'épiderme mature (tige et feuille) de l'ortie et dirigés vers l'extrémité de la plante. Ils sont durs, coniques à paroi riche en silice.

On peut distinguer deux parties :

- La base ressemblant à une ampoule (**Figure 16**) qui renferme les substances urticantes (acétylcholine, sérotonine, histamine, acide formique, formiate de sodium et leucotriènes).
- Une pointe effilée à l'aspect d'aiguille, coiffée d'une petite boule qui se brise facilement lors d'un contact. Elle laisse ainsi s'échapper le contenu de l'ampoule qui pénètre dans la peau, ce qui provoque une irritation locale.

Ce redoutable mécanisme de défense permet d'éloigner tout animal sensible aux poils urticants et susceptible de couper, manger ou piétiner la plante (**Delahaye, 2015**) (**Wichtl, 2003**).

- **Le fruit** : il s'agit d'un akène.



Figure 16 : poils urticants de l'Ortie.

(L'Herbier, 2018).

Tableau 01 : Position systématique d'*Urtica membranacea*.

Règne	Plantae
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Urticales
famille	Urticaceae
Genre	<i>Urtica</i>
Espèce	<i>Urtica membranacea</i>

2.3 Dénomination

Le mot « ortie » est dérivé du latin « urtica » qui vient du verbe « urere » signifiant brûler, cela fait allusion aux poils urticants de la plante dont le contact provoque des irritations. (Boyrie, 2016).

Tableau 02 : Noms communs d'*Urtica membranacea*.

Français	Ortie douteuse, Ortie à membranes
Anglais	<i>Membranous Nettle</i>
Latin	<i>Urtica dubia</i> Forssk
Italien	<i>Ortica membranosa</i>
Arabe	القراص، الحريقة

2.4 Biologie

L'ortie à membrane est une plante monoïque à pollinisation anémogame, sa période de floraison est située entre mars et août. Le mode de dissémination est épizoochore, ce qui rend le transport de ses graines assez facile notamment grâce à la faune aviaire en particulier les oiseaux marins migrateurs.

2.5 Écologie et répartition géographique

C'est une plante essentiellement méditerranéenne. En France, l'ortie douteuse se rencontre sur le pourtour méditerranéen (Pyrénées-Orientales, Gard, Bouches-du-Rhône, Var, Alpes-Maritimes), en Corse et dans le Finistère et les Côtes d'Armor où elle bénéficie d'un arrêt de protection.

Elle fleurie dans les décombres, les pelouses rudéralisées légèrement humides, dans un milieu où la lumière est assez intense à températures chaudes. Pour se développer, elle a besoin d'un sol à PH basique, riche en nutriments et pauvre en matières organiques et d'une texture argileuse.

3 Principes chimiques actifs

- ✓ Les feuilles d'*Urtica membranacea* sont riches en protéines, flavonoïdes et en sels minéraux (calcium, potassium, silicium, fer et zinc).
- ✓ Elles renferment de la vitamine A et C, des acides caféïques, du scopolétole et des glycoprotéïnes.
- ✓ Ses composés phénoliques sont les acides phénols (dérivés de l'acide hydroxycinnamique), tanins galliques, flavonoïdes (leucoanthocyanes, flavonols, flavanonols).
- ✓ Elle a aussi d'autres compositions chimiques tel que, les stérols, triterpènes (**Daoudi et al., 2015**).
- ✓ L'ortie à membranes contient également de l'histamine, de l'acétylcholine, de la sérotonine et des leucotriènes.

4 Propriétés thérapeutiques

- ✓ **Digestif** : purgatif, vermifuge, diarrhée.
- ✓ **Poumons - expectorant** : bronches.
- ✓ **Génital** : utérus, favorise la fertilité.

- ✓ **Foie** : cholagogue.
- ✓ **Reins** : calculs, anti-énurétique, rhumatisme, goutte.
- ✓ Antianémique, antidiabétique, hémostatique.

4.1 Usages traditionnels d'*Urtica membranacea*

Les différentes parties de l'ortie sont utilisées en thérapie traditionnelle (**Tableau 03**).

Tableau 03 : Usages traditionnels d'*Urtica membranacea*.

Graines	<ul style="list-style-type: none"> • Aphrodisiaque, emménagogue. • Énurésie. • Vermifuge, anti-vomitif.
Suc	<ul style="list-style-type: none"> • Hémostatique. • Diabète, régulation de la glycémie.
Pousses	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies de la peau, urticaire. • Rhumatisme, goutte.

Dans le sud de l'Italie, l'ortie douteuse est traditionnellement utilisée pour la toux et l'angine (**Passalacqua et al., 2007**).

4.2 Usages alimentaires

Les feuilles d'*Urtica membranacea*, peuvent être cuisinées comme les épinards (soupe ou purée d'ortie à membranes).

5 Utilisation et posologie

Suc frais : 60 à 125 g par jour dans un peu d'eau.

Suc frais - usage externe : appliquer directement sur le cuir chevelu.

Sirop : faire infuser 250 g d'orties fraîches dans un demi-litre litre d'eau bouillante pendant 12 heures, filtrer et ajouter du sucre. Prendre 2 à 3 verres par jour.

Décoction - régulation de la glycémie : une poignée de feuilles hachées dans 200 ml d'eau. Faire bouillir, puis laisser infuser pendant 5 minutes. A prendre trois fois par jour.

Graines - aphrodisiaque : prendre 1 cuillère à café dans du miel.

Lotion pour la peau - usage externe : faire bouillir 80 g de racines d'orties dans un litre d'eau, pendant 10 minutes. En lotion, à appliquer sur les mains le soir.



PARTIE

PRATIQUE

1 Matériels et méthodes

1.1 Matériels biologiques et conditions d'élevage

1.1.1 Élevage des rats

L'étude a été effectuée sur un groupe de 22 rats femelles, *Albinos Wistar* ayant un poids entre 145 et 195g, provenant de l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri de Constantine. Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation d'un mois environ, aux conditions de l'animalerie.

L'élevage a été réalisé dans des cages en plastiques à une température de 21C°, une humidité de 40 à 60%, dans une pièce ventilée, une source lumineuse artificielle et un régime alimentaire standard.

Les cages ont été entretenues de façon permanente et régulière deux à trois fois par semaine et nettoyées à fond pour éviter la contamination microbienne et se débarrasser des mauvaises odeurs pour assurer le confort et le bon état hygiénique des rats.

1.2 Matériel végétal

1.2.1 Collecte du matériel végétal

Le matériel végétal utilisé est constitué des feuilles et tiges d'*Urtica membranacea* récoltée durant la période allant de Janvier à Avril 2021 dans la région d'Asfour, une commune de la wilaya d'El Tarf (Algérie).

Le matériel végétal fraîchement collecté a été séché sur du papier à l'ombre, à température ambiante et dans un endroit sec à l'abri de l'humidité pendant quelques jours, après il a été finement broyé à l'aide d'un broyeur électrique.

2 Méthodes

2.1 Méthodes de préparation de l'extrait d'*Urtica membranacea*

La poudre d'*Urtica membranacea* a été utilisée dans la préparation d'un extrait aqueux sec par une décoction.

Une quantité de 70g de poudre de la plante a été mélangé dans 700ml d'eau distillée. Le mélange obtenu a été ensuite chauffée à ébullition sur une plaque chauffante à 100°C, et maintenue sous agitation dans un bêcher couvert pendant 30min.

Après refroidissement la solution a été filtrée sur deux étapes, la première se fait à travers un tissu mousseline, et une deuxième filtration en utilisant un papier Wattman, puis, le filtrat a été évaporé à sec à l'aide d'une étuve (Memmert) à 40°C pendant 24h jusqu'à l'obtention d'un extrait sec.

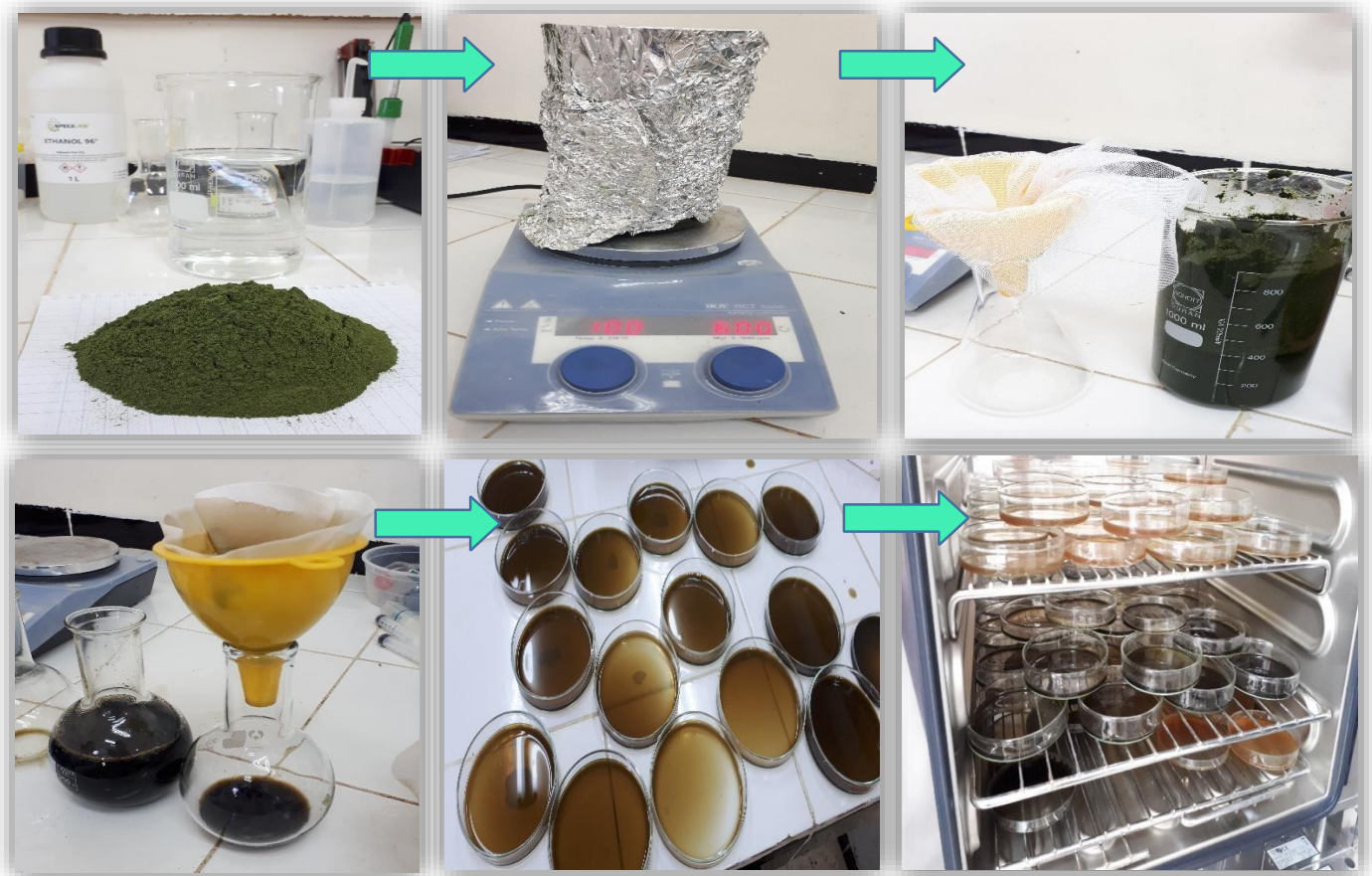


Figure 17 : Différentes étapes de la préparation de l'extrait d'*Urtica membranacea*.

2.2 Préparation des traitements

Les extraits secs ont été pesés et dissous dans de l'eau distillée afin d'avoir les deux doses (200mg/kg et 100mg/kg), utilisées ensuite pour le traitement des rats.

- **Préparation de 200mg/kg de la solution aqueuse** : une quantité de 3g d'extrait sec de la plante a été mélangé dans 120ml d'eau distillée, puis maintenu sous agitation pendant 10min.
- **Préparation de 100mg/kg de la solution aqueuse** : une quantité de 1.5g d'extrait sec de la plante a été mélangé dans 120ml d'eau distillée, puis maintenu sous agitation pendant 10min.

Les extraits obtenus sont placés dans des flacons en verre stériles hermétiquement fermés et conservés au réfrigérateur (4°C) pour éviter tout risque de dégradation due à l'action d'air.

3 Application des traitements

3.1 Induction du cancer colique (lésions précancéreuses ou FCA)

Le cancer colique a été provoqué par le carcinogène du côlon DMH (1,2-diméthylhydrazine). C'est un cancérigène hautement spécifique de l'épithélium colique qui induit les étapes d'initiation et de promotion de la cancérogenèse colorectale produisant des lésions tumorales colorectales de manière dose dépendante chez le rat (**Martina et Anton, 2005**).

L'initiation de la cancérogenèse colique a été estimée par le dénombrement des lésions pré -néoplasiques de type FCA et le nombre de cryptes qui les constituent.

3.2 Préparation du carcinogène DMH

Une quantité de poudre de DMH dont la dose est de (35mg/kg) est dissout dans du NaCl (0.9%).



Figure 18 : Préparation du carcinogène spécifique.

4 Traitement des rats

Les rats ont été répartis en 4 lots expérimentaux, le traitement a été réalisé pour une période de 8 semaines, comme suit :

- ✚ **1^{er} lot (Témoin)** : un lot contrôle, les rats ont reçu une injection intra- péritonéale par de l'eau physiologique 1 fois par semaine pendant 4 semaines, et de l'eau potable par gavage 3 fois par semaine pendant 8 semaines.
- ✚ **2^{ème} lot (DMH)** : Les rats ont reçu une injection intrapéritonéale par le carcinogène DMH à une dose de 35 mg/kg de poids corporel 1 fois par semaine pendant 4 semaines.
- ✚ **3^{ème} lot (DMH+ 200mg/kg d'*U.membranacea*)** : les rats sont traités par l'extrait aqueux sec de la plante + le carcinogène.
 - L'extrait d'*Urtica membranacea* est administré par gavage en premier pendant une semaine (une fois chaque jour) à raison de 200mg/kg du poids corporel pendant 8 semaines.
 - le carcinogène est ensuite administré une semaine après (selon le protocole du 2^{ème} lot), parallèlement avec le traitement par l'extrait de la plante.
- ✚ **4^{ème} lot (DMH+ 100mg/kg d'*Urtica membranacea*)** : les rats sont traités par l'extrait aqueux sec de la plante + le carcinogène, selon le même protocole du 3^{ème} lot.

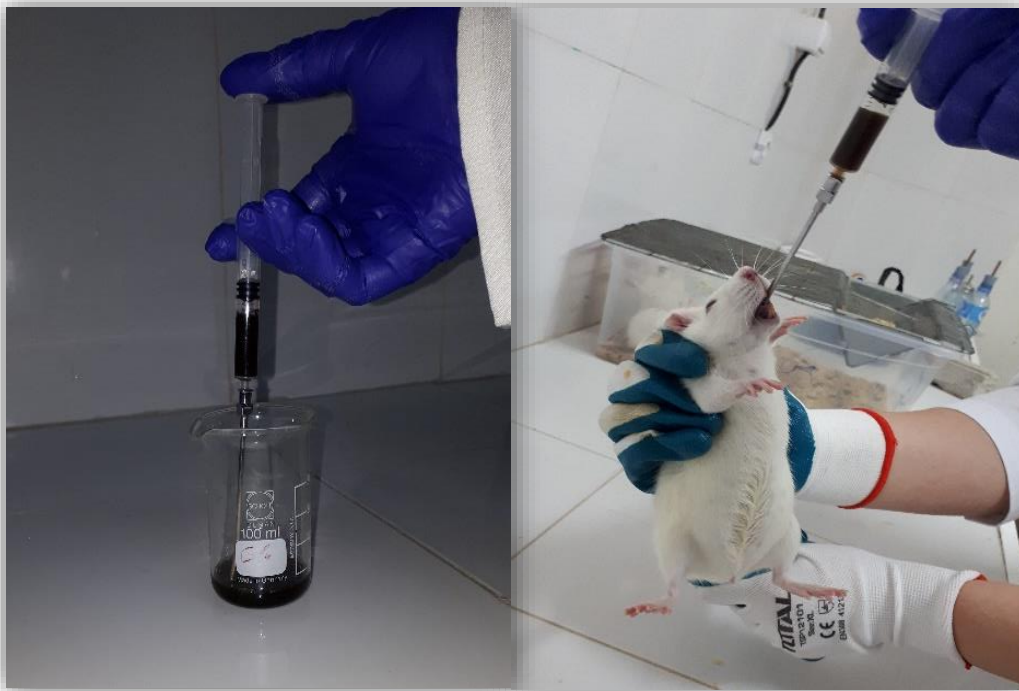


Figure 19 : Administration de l'extrait par gavage (Lot 3 + Lot 4).



Figure 20 : Administration du carcinogène spécifique par voie intrapéritonéale (Lot 2 + 3 + 4).

5 Sacrifice et prélèvement des organes

5.1 Dissection

Les rats sont disséqués après 15 jours de la dernière administration du traitement. Le rat est placé sous la cloche avec un bout de coton imbibé de chloroforme. Après avoir anesthésié le rat, il est placé sur le dos. Une boutonnière est réalisée au-dessus de l'appareil uro-génital afin d'y introduire la sonde cannelée et faire le découpage de la peau, puis le découpage de la paroi musculaire avec une grande délicatesse pour éviter d'endommager les organes sous-jacents.

5.2 Prélèvements

- **Prélèvement du foie**

Après le sacrifice du rat le foie est rapidement prélevé, rincé avec de l'eau physiologique ensuite pesé et conservé au congélateur en vue des dosages des paramètres du stress oxydant (GSH, MDA, CAT).

- **Prélèvement du côlon**

Les côlons sont prélevés, nettoyés, rincés et débarrassés de leurs tissus adipeux avec une solution de l' NaCl à 0.9%, puis ouverts longitudinalement de l'anus au cæcum et coupés en 3 parties égales : proximal, moyenne et distal. Une partie de 0.5g est conservé au congélateur en vue du dosage des paramètres du stress oxydant. Les parties restantes sont fixés à plat dans du formol à 10% pendant une période de 48h jusqu'à l'observation microscopique.



Figure 22 : Mise en évidence du côlon après anesthésie et sacrifice du rat.

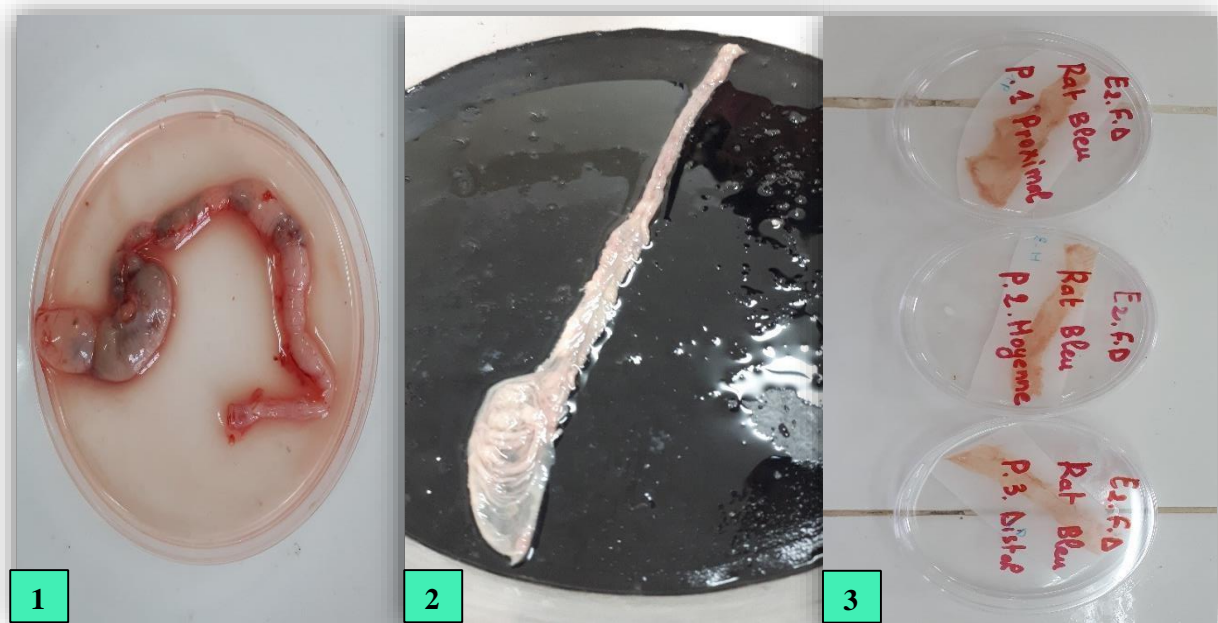


Figure 21 : Prélèvement du côlon (1), lavage (2) et fixation dans du Formol à 10% (3).

6 Coloration et comptage des FCA (Foyers de Cryptes Aberrantes)

Après 48h de fixation au formol, les côlons sont d'abord rincés avec de l'eau distillée puis maintenus muqueuse vers le haut et colorés avec quelques gouttes de bleu de méthylène à 2% pendant 10min, après un rinçage avec de l'eau distillée les côlons sont ensuite transférés dans des lames afin d'être observés au microscope (10x10). Cette opération s'effectue au fur et à mesure de la lecture des lames car les côlons se dessèchent vite.



Figure 23 : Coloration de la muqueuse colique avec le bleu de méthylène (2%).

6.1 Critères de différenciation par rapport aux cryptes normales

- Ils sont composés d'une, deux, trois, quatre ou plusieurs cryptes regroupées en foyer.
- Ils présentent une coloration plus foncée.
- Un aspect élargi avec une augmentation de l'espace intercryptique entourée d'un épithélium épaissi.
- Une taille supérieure aux cryptes environnantes normale.
- Une structure surélevée par rapport au reste des cryptes.

On peut classer les cryptes comme FCA si elles possèdent au moins deux critères parmi les trois principaux suivants : **une coloration plus intense, une paroi épaisse et une forme allongée.**

7 Evaluation de l'activité anti-oxydante d'extrait de la plante

7.1 Evaluation de certains paramètres du stress oxydant

7.1.1 Préparation de l'homogénat

0,5g de foie et du côlon des différents groupes sont broyés à froid à l'aide d'un homogénéisateur à ultrasons en présence de 4 ml d'une solution de TBS (Tris 50 mM, NaCl 150mM, pH 7.4), pour obtenir un homogénat. La suspension obtenu est centrifugée à (9000 tours/min, 4°C, 15 min), puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes Eppendorf et conservés à -20°C jusqu'au dosage.

7.1.2 Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de **Weekbeker et Cory (1988)**. Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique de l'acide 2nitro-5-mercapturique qui résulte de la réduction de l'acide 5,5 dithio-bis-2nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Pour cela on réalise une déprotéinisation afin de garder uniquement les groupements (-SH) spécifique du glutathion.

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante :

- Prélever 0.8 ml de l'homogénat.
- 0.2 ml de la solution d'acide salicylique (0.25%).
- Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- Prélever 0.5 ml du surnageant.
- Ajouter 1 ml du tampon Tris, pH 9.6.
- Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01 M.

Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc réactif.

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0,8 \times 0,5 \times \text{mg protéine}}$$

- **D0** : Densité optique.
- **1** : Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0.8ml homogénat + 0.2 ml de l'acide salicylique).
- **1.525** : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0.5 ml surnageant+1 ml Tris + 0.025 ml DTNB).
- **13100** : Coefficient d'absorbance du groupement -SH à 412 nm.
- **0.8** : Volume de l'homogénat.
- **0.5** : Volume du surnageant.

On note que la concentration du GSH est mesurée par rapport à 1 mg de protéines, pour cela ce dosage doit être accompagné par un dosage de protéines.

7.1.3 Dosage des protéines

La concentration de protéines est déterminée selon la méthode de **Bradford (1976)** qui utilise le bleu de Coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines).

Pour cela, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- Prélever 0.1 ml de l'homogénat.
- Ajouter 5 ml du bleu de Coomassie.
- Agiter et laisser reposer 5 minutes.
- Lire à 595 nm les densités optiques contre le blanc.

La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (1mg/ml) préalablement réalisée dans les mêmes conditions.

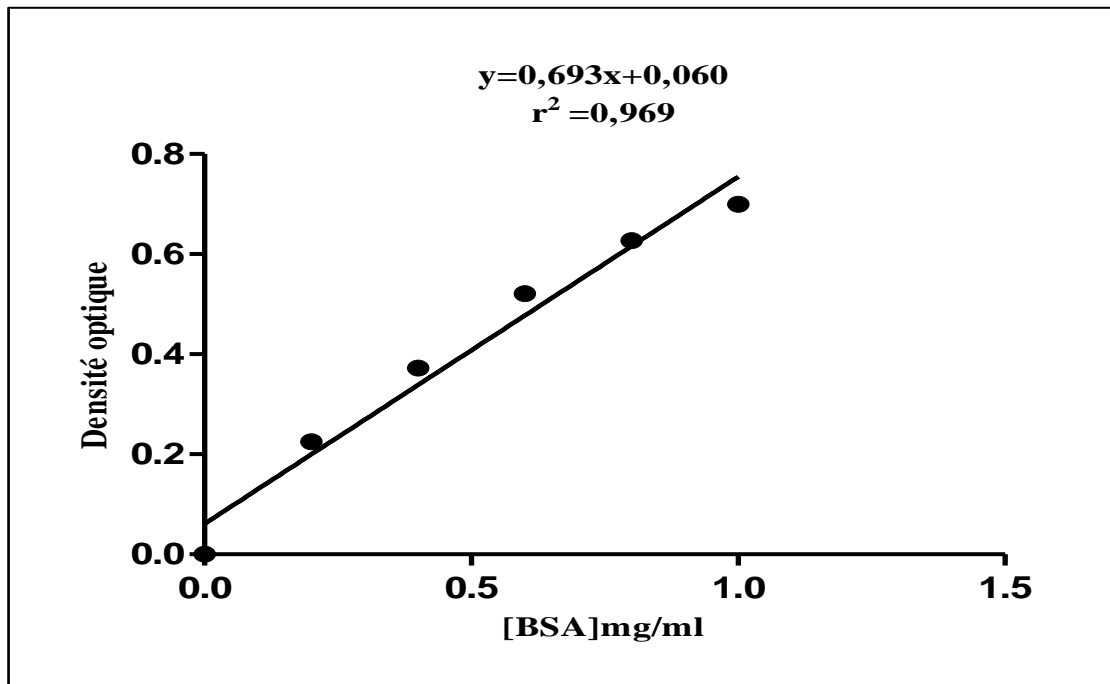


Figure 24 : La gamme d'étalonnage utilisée (BSA 1mg/ml) pour le dosage des protéines.

7.1.4 Dosage de malondialdéhyde (MDA)

Le MDA est un produit des réactions de peroxydation lipidique qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par des espèces réactives de l'oxygène générées par certains contaminants. Dans notre étude, les taux du MDA du foie et du côlon ont été évalués selon la méthode **d'Ohkawa (1979)**. Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA) d'un pigment coloré absorbant à 530 nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol. La procédure expérimentale du dosage, est la suivante :

- Prélever 0.5ml de l'homogénat.
- Ajouter 0.5ml d'acide trichloracétique (TCA) 20%.
- Ajouter 1ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%.
- Mélanger et incuber au bain marie à une température de 100 C° durant 15 minutes.
- Refroidir et additionner 4ml de n-butanol.
- Centrifuger pendant 15 minutes à 3000 tours/min.

- Récupérer le surnageant, et lire la densité optique à 530 nm contre le blanc.

➤ **Calcul de la concentration du MDA**

La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nmol/gramme de tissu (foie ou côlon). Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du 1,1',3,3'tetraethoxypropane faite dans les mêmes conditions.

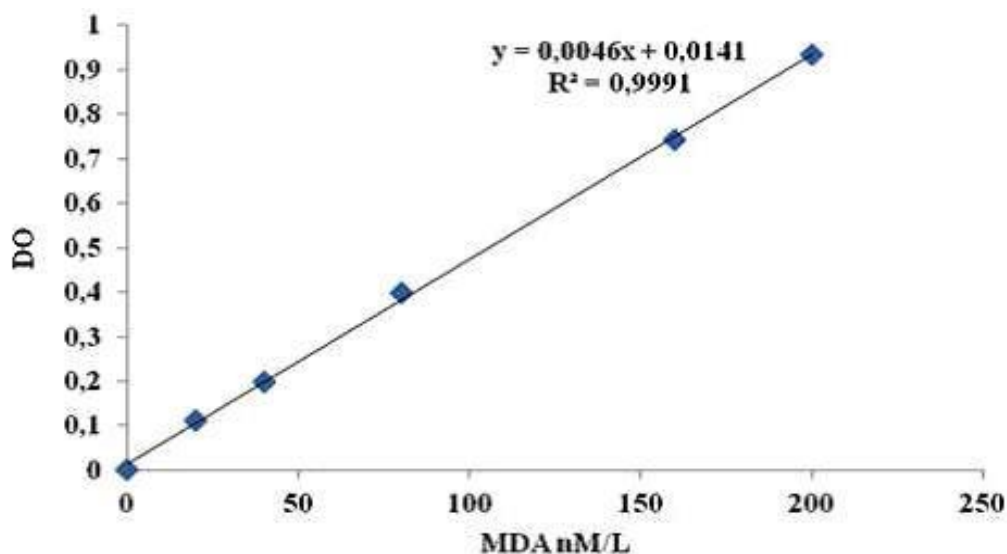


Figure 25: courbe standard pour le calcul de MDA.

7.1.5 Mesure de l'activité enzymatique de la Catalase (CAT)

La catalase est une enzyme catalysant la décomposition de H_2O_2 en H_2O et O_2 . Cette décomposition peut être suivie par diminution de l'absorbance à 240 nm. La détermination de l'activité de la catalase est effectuée selon le protocole décrit par **Aebi et ses collaborateurs (1984)**.

L'activité catalase est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre par la variation de la densité optique consécutive à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en faisant réagir dans 100 mM de tampon phosphate pendant 1 mn à pH 7,5, 100 μ l de H_2O_2 5500 mM sur 10 μ l du de surnageant, à une température d'incubation de 25°C. Les résultats ont été exprimés en μ mole d' H_2O_2 par minute et par mg protéine.

Tableau 04 : Protocole utilisé pour le dosage de l'activité du CAT.

Réactifs	ESSAI	BLANC μ l
T. phosphate 100 Mm; pH= 7.5	780	800
H ₂ O ₂ 500 mM	200	200
Homogénat	10	0

On note que la quantité d'homogénat doit être déterminée en fonction de la quantité des protéines qui est comprise entre 8 et 12 g/dl soit une quantité de 10 à 20 μ l d'homogénat. L'activité décroissant rapidement, il est important de mettre toujours le même temps entre le pipetage et le moment où l'on place la cuve dans le spectrophotomètre.

La lecture de l'absorption se fait après 15 secondes de délai et durant 60 secondes de mesure. L'activité CAT peut être calculée selon l'équation suivante :

$$\text{CAT} \cdot (\mu\text{mol de H}_2\text{O}_2/\text{min}/\text{protéine}) = \frac{\Delta \text{DO}}{\epsilon \times X \times L \times Fd}$$

- ΔDO : Variation de la densité optique par minutes.
- ϵ : Coefficient d'extinction du H₂O₂ = 0.043 Mm⁻¹. Cm⁻¹.
- L : Longueur de la cuve = 1 Cm.
- X : Quantité de protéine en mg/ml.
- Fd : Facteur de dilution du H₂O₂ dans le tampon (0,02).

8 Analyse statistique des résultats

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen ($M \pm SD$), ces moyennes sont comparées par un test *t* de Student.

L'analyse de variance est effectuée par le test d'ANOVA one way (univariée) suivie par le test Tukey pour les comparaisons multiples, en utilisant le logiciel Graph Pad. Prism.V5.00.

Les différences sont considérées comme :

- ✚ Significatives lorsque (*P < 0,05).
- ✚ Hautement significative comparant au témoin (**P < 0,01).
- ✚ Très hautement significative comparant au témoin (**P < 0,001).

Avec P : Seuil de signification.



RÉSULTATS

1 Influence du traitement sur la croissance corporelle des rats

Nos résultats montrent une augmentation de poids corporel chez les rats des lots DMH et DMH+ 200mg/kg, et une perte de poids corporel significative chez les rats traités par DMH+ 100mg/kg. De plus, on enregistre une baisse du gain de poids chez le lot DMH par rapport au groupe témoin.

En revanche, une diminution hautement significative de poids corporel chez les rats traités par la dose **100mg/kg** de l'extrait en comparaison avec les groupes témoins et DMH (Tableau05).

Tableau 05 : Variation du poids corporel (g) initial et final des rats témoins et traités après 8 semaines de traitement.

	Témoin	DMH	DMH+ UM 200mg/kg	DMH+UM 100mg/kg
Poids initial (g)	213,4± 21,62	219,8 ±21,18	182,8 ± 39,56	184,6 ±23,72
Poids final (g)	261,6 ±13,32	246,5±19,96	223,3 ±36,91	168,8 ± 73,66 *
Gain de poids (g)	+ 48,2	+ 26,7	+40,5	-15,8

* (P< 0,05) : Différence significative comparant au groupe DMH et aux témoins.

2 Effet de l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea* et du carcinogène sur la formation et la multiplicité des foyers de cryptes aberrantes (FCA)

L'effet préventif des deux doses (**UM200mg/kg et 100mg/kg**) de l'extrait aqueux sur l'incidence, le nombre total, et le nombre de cryptes / FCA chez les rats traités par le carcinogène est représenté par le (Tableau 06, Figure 26).

Nos résultats révèlent, que l'incidence des lésions précancéreuses présente 100 % chez les animaux traités par le carcinogène, la dose **200mg/kg** et la dose **100mg/kg** de l'extrait aqueux de la plante.

En outre, le nombre total des FCA par côlon chez les lots traités par (**UM200mg/kg et UM100mg/kg**) est significativement diminué par rapport au lot DMH (P< 0,05) (Tableau 06).

De plus, nos résultats montrent clairement que l'administration de l'extrait aqueux a atténué significativement la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparaît dans la diminution significative des FCA à 2 et à 3 cryptes (**Figure 26**).

Tableau 06 : Effet de l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea* sur l'induction, le nombre total, et la multiplicité des FCA chez les rats traités par le carcinogène.

Lots	Incidence (%)	Nombre total FCA/côlon	FCA à 1 crypte	FCA à 2 cryptes	FCA à 3 cryptes	FCA ≥ 4 cryptes
Témoin	0/ 4 (0%)	0	0	0	0	0
DMH	4/4 (100%)	37,50±13,30	12,25±5,85	10±4,08	5,75±2,21	9,5±3,4
DMH+UM 200mg/kg	5/6 (100%)	12 ±12,83*	6,20±10,57	0,8±0,44	1,4±1,67	3,6±3,36
DMH+UM 100mg/kg	6/6 (100%)	15,33± 5,16*	2,66±1,36	4,16±2,40	1,83±1,72	6,66±3,93

* (P< 0,05) : Différence significative comparant au lot DMH.

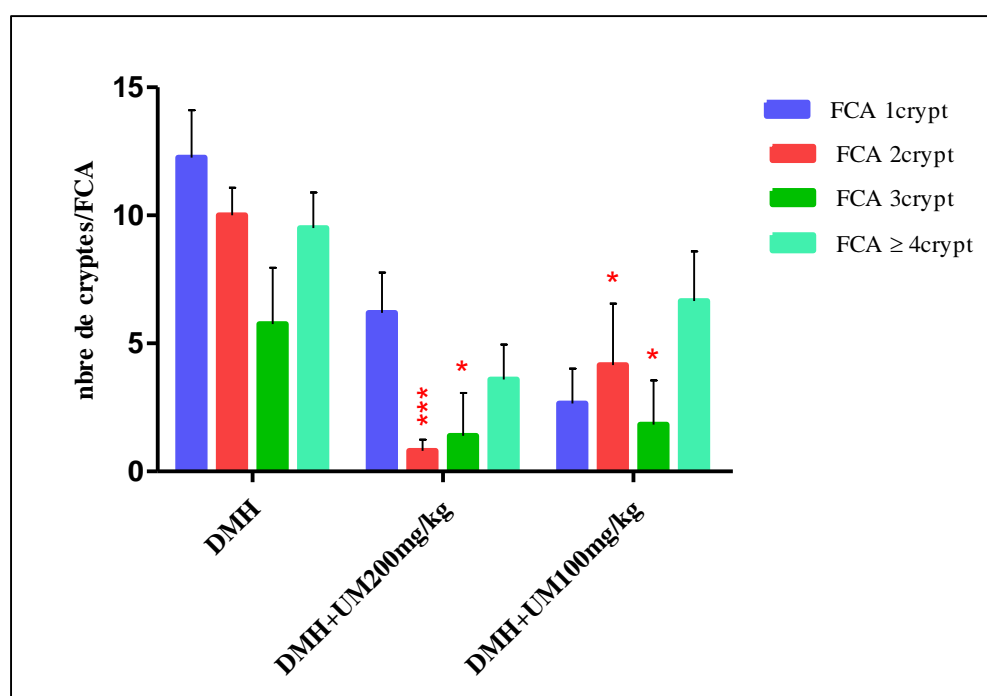


Figure 26: Effet de l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea* sur la multiplicité des FCA induite par le carcinogène.

*** (P< 0,001) : Différence très hautement significative comparant au DMH.

* (P< 0,05) : Différence significative comparant au DMH.

3 Effet du carcinogène sur la muqueuse colique

Après lecture au microscope des côlons prélevés sur les rats, les rats témoins présentent une muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales. Les rats ayant reçu le carcinogène ainsi que les rats traités par le DMH et l'extrait aqueux de la plante *Urtica membranacea*, développent des FCA sur la muqueuse de leur côlons.

En effet, notre étude repose sur la quantification des foyers de cryptes aberrantes (FCA) au niveau du côlon selon la méthode utilisée par **Bird (1987)**.

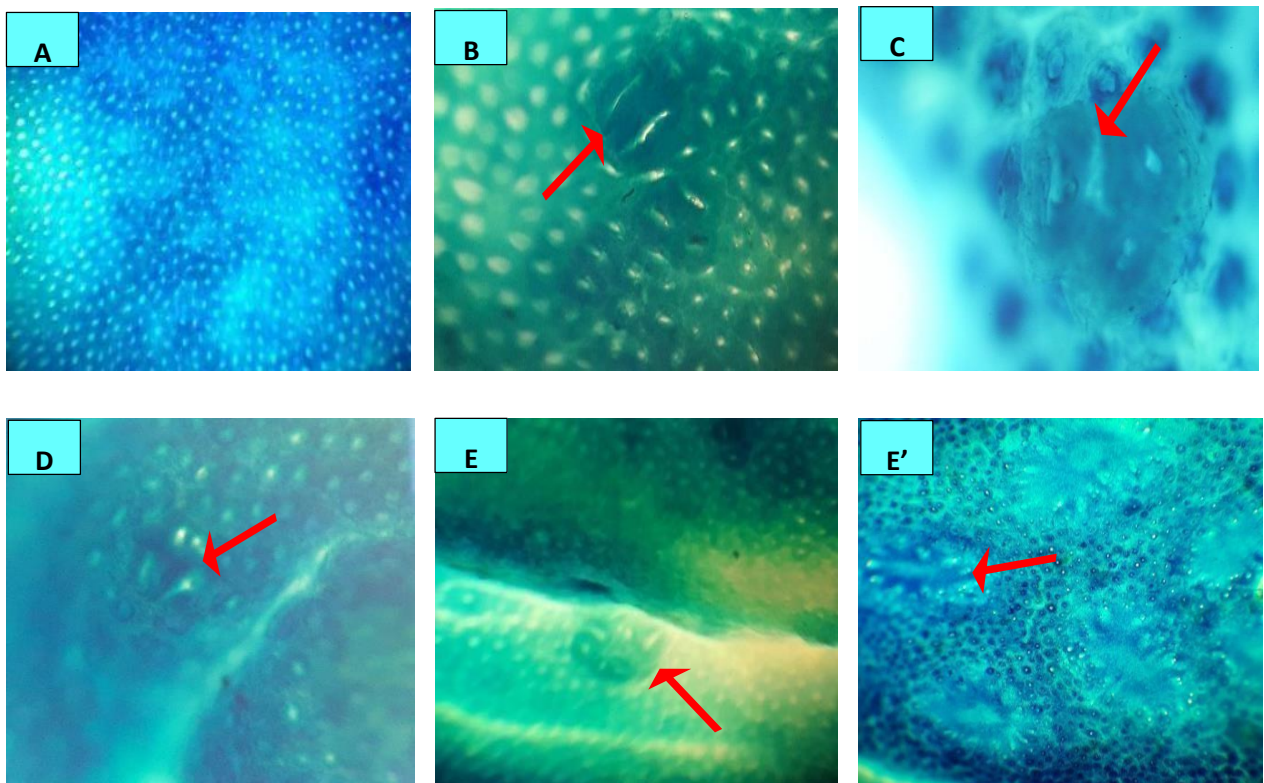


Figure 27 : Vue microscopiques des côlons colorés par le bleu de méthylène des rats témoins (A), et traités par le DMH (B, C, D, E), montrant des foyers de cryptes aberrantes FCA observées au microscope optique (10x10), après coloration au bleu de méthylène.

(A) : Muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales.

(B) : FCA à 2 cryptes aberrantes.

(C) : FCA à 3 cryptes aberrantes.

(D) : FCA à 4 cryptes aberrantes.

(E) (E') : FCA multi cryptique.

4 Etude de quelques paramètres du stress oxydants

Les paramètres du stress oxydant (GSH, MDA, et catalase) dans les organes (foie, et côlon) des rats traités et des rats témoins après 8 semaines du traitement sont présentés sur les **figures (28, 29, 30, 31, 32,33)**.

4.1 Effet sur les teneurs en glutathion réduit (GSH)

L'injection intrapéritonéale du carcinogène (DMH) a une dose de 35 mg/kg de poids corporel chez les rats, a entraîné un effondrement du glutathion tissulaire. On note une diminution hautement significative ($p < 0.01$) du glutathion dans le côlon, et très hautement significative ($p < 0.001$) dans le foie en comparaison aux témoins.

En revanche, chez les rats traités par la dose 100mg/kg de l'extrait UM, on signale une augmentation significative du glutathion colique et hépatique, pour les rats traités par la dose 200mg/kg, le taux du glutathion hépatique est significativement ($P < 0,05$) augmenté en comparaison avec le groupe témoin.

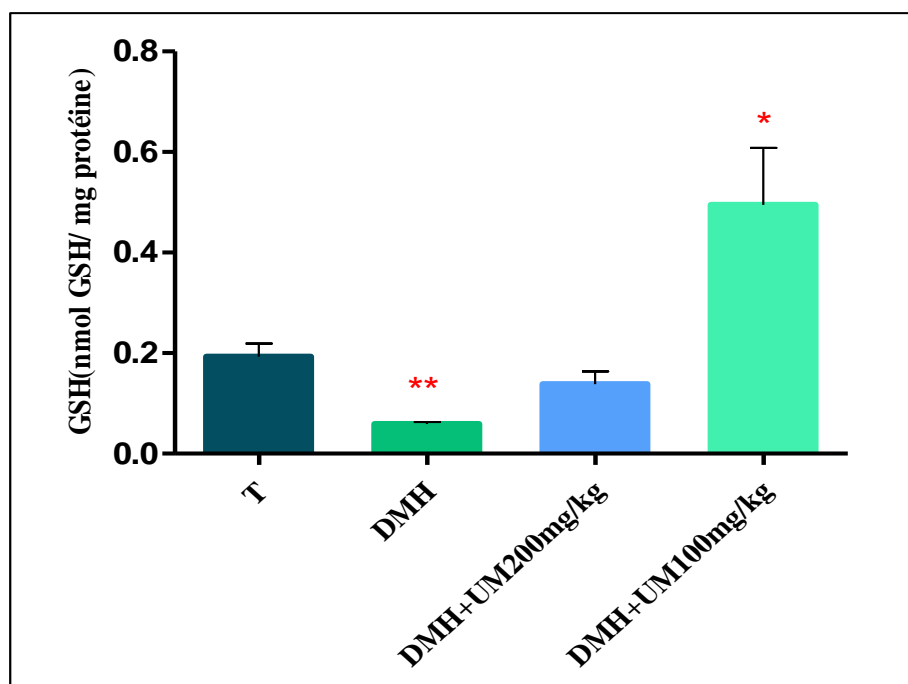


Figure 28 : Variation de la teneur cellulaire en glutathion dans le côlon des rats témoins et les rats traités pendant 8 semaines de traitement.

* ($P < 0,05$) : Différence significative comparant au témoin et au lot DMH.

** ($P < 0,01$) : Différence hautement significative comparant au témoin.

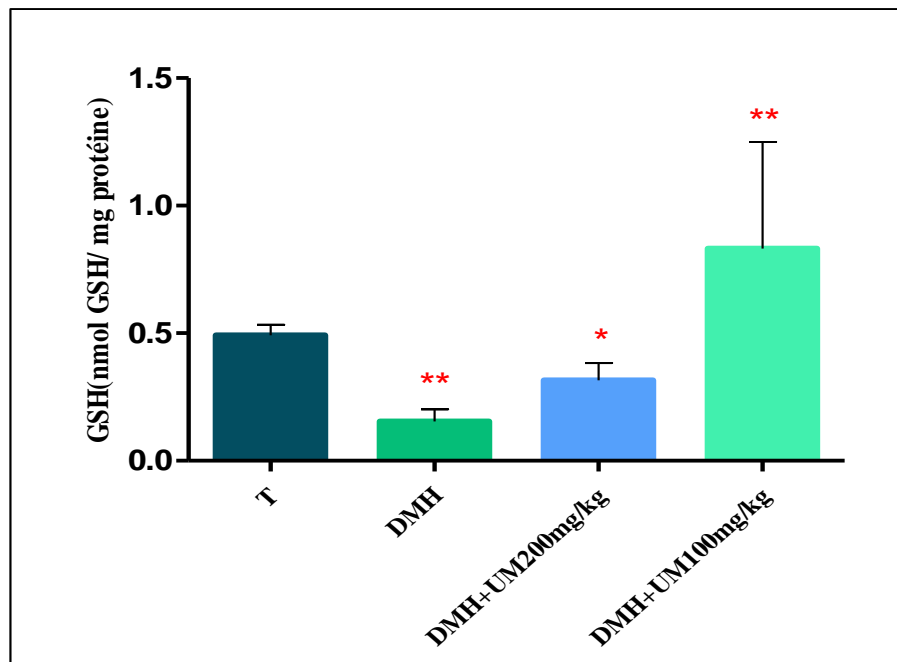


Figure 29 : Variation de la teneur cellulaire en glutathion dans le foie chez les rats témoins et les rats traités pendant 8 semaines de traitement.

** (P < 0,01) : Différence hautement significative comparant au lot témoin.

* (P < 0,05) : Différence significative comparant au lot DMH.

** (P < 0,01) : Différence hautement significative comparant au lot DMH.

4.2 Effet sur la peroxydation lipidique (Malondialdéhyde ou MDA)

Les résultats obtenus (**Figures 30, 31**) montrent une augmentation significative (P < 0,05) du taux de MDA dans le côlon et le foie des rats traités par le DMH, tandis que le traitement par la dose (**200mg/kg**) ou la dose (**100mg/kg**) de l'extrait aqueux ne relèvent aucune différence significative par rapport au groupe témoin.

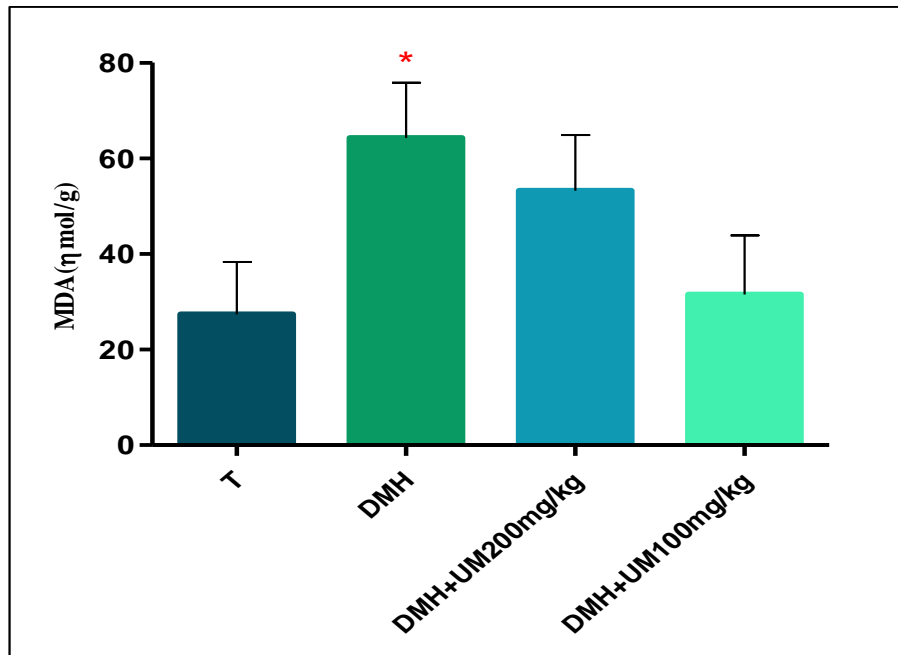


Figure 30 : Variation du taux de MDA dans le côlon des rats témoins et traités pendant 8 semaines de traitement.

* ($P < 0,05$) : Différence significative comparant au lot témoin.

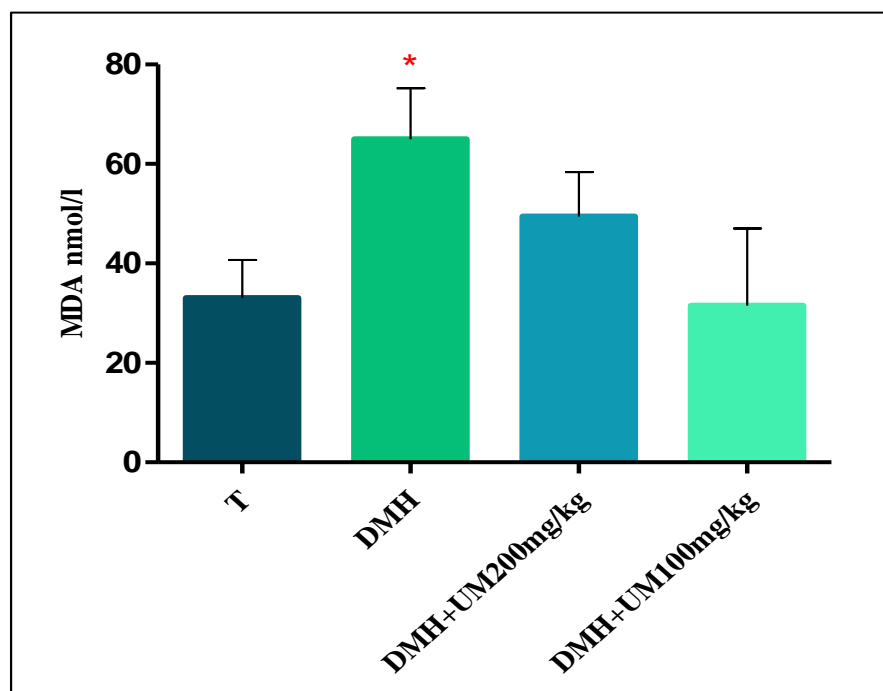


Figure 31 : Variation du taux du malondialdéhyde dans le foie des rats témoins et traités pendant 8 semaines de traitement.

* ($P < 0,05$) : Différence significative comparant au lot témoin.

4.3 Effet sur l'activité de la catalase

Les résultats mentionnés sur les **figures (32,33)** permettent de montrer une diminution très hautement significative ($p < 0,001$) de l'enzyme antioxydant CAT dans le côlon, et significative ($p < 0,05$) dans le foie du lot DMH en comparaison avec le lot témoin.

En revanche, l'administration orale de la dose (**200mg/kg**) de l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea* induit une élévation très hautement significative ($p < 0,001$) et hautement significative ($p < 0,01$) respectivement au niveau du côlon et du foie des rats comparant groupe DMH.

De plus, l'analyse de l'activité de cette enzyme au niveau du foie du groupe (**DMH+ 100mg/kg**) révèle une augmentation significative ($p < 0,05$) par rapport au groupe DMH seul.

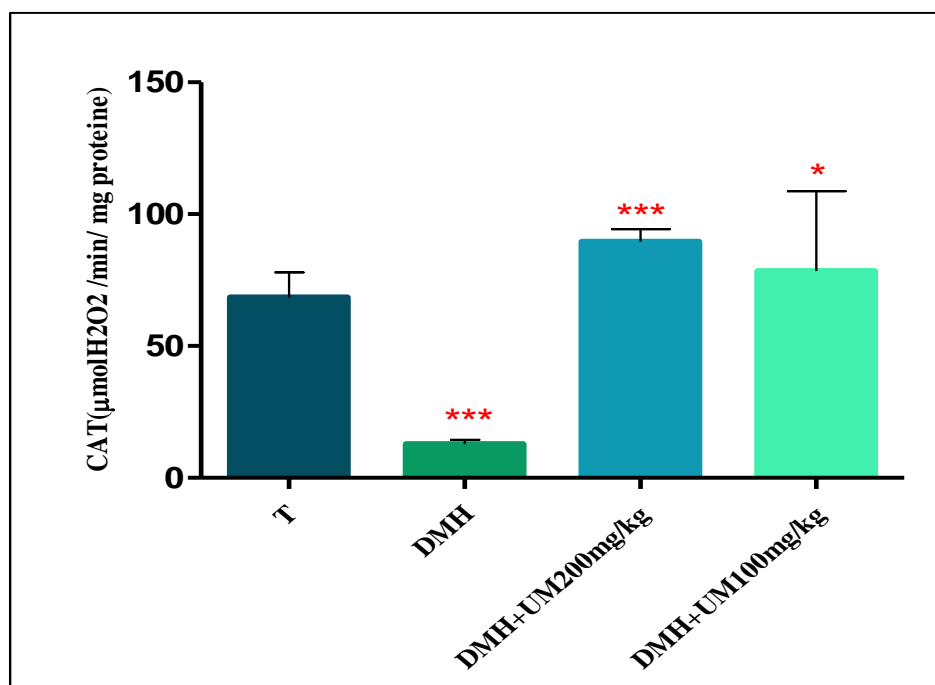


Figure 32 : Variation de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) dans le côlon des rats témoins et traités.

*** ($P < 0,001$) : Différence très hautement significative comparant au lot témoin.

*** ($P < 0,001$) : Différence hautement significative comparant au lot DMH.

* ($P < 0,05$) : Différence significative comparant au lot témoin.

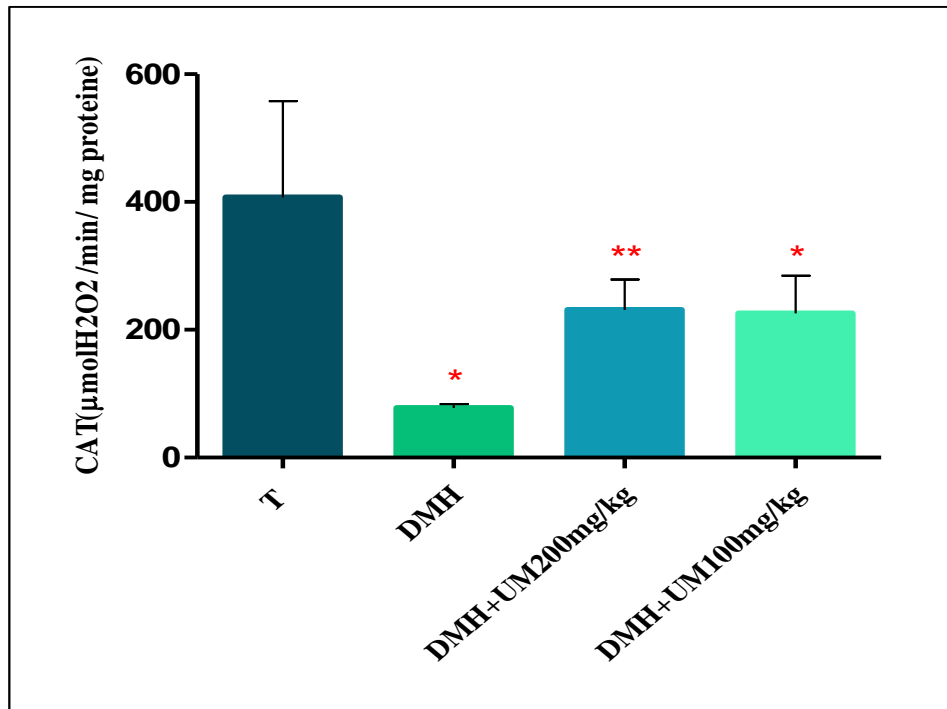


Figure 33 : Variation de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) dans le foie des rats témoins et traités.

* (P < 0,05) : Différence significative comparant au lot témoin.

** (P < 0,01) : Différence hautement significative comparant au lot DMH.

* (P < 0,05) : Différence significative comparant au lot DMH.

5 Localisation et distribution des foyers de cryptes aberrantes induit par le carcinogène

Les résultats de **la figure (34)** révèlent que la majorité des FCA sont localisés dans le côlon moyen, nos résultats montrent qu'il existe une élévation hautement significative (P < 0,01) du nombre de FCA dans le côlon moyen par rapport au côlon proximal, et significative (P < 0,05) par rapport au côlon distal chez les rats traités par le DMH.

De plus, aucun changement significatif n'a été enregistré chez les rats supplémentés à l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea*.

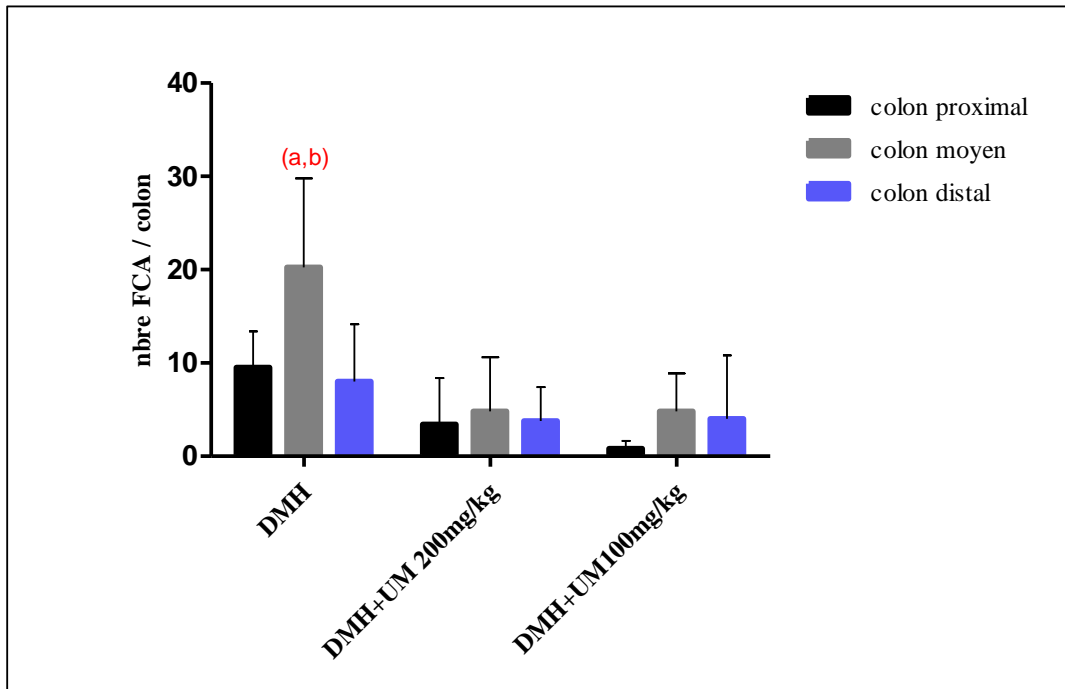


Figure 34 : Distribution des foyers de cryptes aberrantes dans le côlon proximal, moyen et distal chez les rats traités par le carcinogène et l'extrait d'*Urtica membranacea*.

a, ($P < 0,05$) : Différence significative comparant au côlon proximal.

a, b ($P < 0,01$) : Différence hautement significative comparant au côlon distal.



DISCUSSION

L'utilisation de la phytothérapie chez les patients atteints de cancer a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années. Elle est utilisée pour traiter le cancer et/ou réduire la toxicité induite par les médicaments chimiothérapeutiques (**Yin et al., 2013**).

Urtica membranacea a été relativement peu étudiée par rapport à d'autres membres du genre largement étudiés, qui contient une quarantaine d'espèces trouvées principalement dans les régions tempérées avec une longue histoire d'utilisation médecine traditionnelle, comme l'arthrite, rhume des foins, eczéma, hémorroïdes, hyperthyroïdie, bronchite et cancer (**Sezik et al., 2011**). De plus, en Turquie, les populations utilisent l'ortie pour le traitement des maladies gastro-intestinales (**Sargin et al., 2013**).

Dans cette étude, nous avons étudié l'effet préventif de l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea* contre l'apparition des lésions précancéreuses (FCA) dans la muqueuse colique, induites par le DMH.

Plusieurs études ont montré que le DMH induit spécifiquement un cancer du côlon chez le rat, similaire au cancer du côlon humain (**Roscilli et al., 2013**) (**Reynoso-Camacho et al., 2015**). C'est un carcinogène qui induit les étapes d'initiation et de promotion de la cancérogenèse colorectale produisant des lésions tumorales colorectales (**Martina et Anton, 2005**). Par conséquent, ce modèle a été largement utilisé pour évaluer et tester l'efficacité de plusieurs agents, naturels et synthétiques, dans la prévention de l'apparition du cancer du côlon.

La croissance corporelle a été légèrement diminuée chez les rats qui ont subi les injections de DMH après 8 semaines, par rapport aux témoins. Il a été rapporté que le cancer du côlon est souvent associé à une perte de poids, une diminution de l'appétit, et du sang dans les selles (**Malik et Kamath, 2011**).

Dans notre étude, le taux de croissance significativement réduit observé chez les rats traités par le DMH peut être dû à la présence de lésions précancéreuses qui témoignent l'existence d'une inflammation dans le tractus colique. Cependant, ce taux amélioré chez les rats traités par l'extrait aqueux d'*U. membranacea* à la dose 200mg/g, suggère que cette dernière n'a eu aucun effet néfaste sur la croissance des animaux.

Par ailleurs, les effets de DMH sur l'épithélium colique est décrit par l'augmentation du taux de prolifération, de la taille et la profondeur des cryptes (**Chang et al., 1997**) (**Ma et al., 2002**).

Dans la présente étude, tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea*, ont développé des lésions précancéreuses (FCA) après 8 semaines de traitement.

Concernant la formation des FCA à 8 semaines après l'injection du carcinogène, l'administration orale des deux doses (200mg/kg et 100 mg/kg) de l'extrait aqueux au rats, a significativement atténué le nombre de totale FCA et la multiplicité des foyers par rapport au groupe DMH.

En effet, plusieurs études ont montré que différentes espèces de la famille des Urticaceae ont des activités anti-prolifératives (**Levy et al., 2013**) (**Kukric et al., 2012**).

De plus, l'étude de **Mahmoud et al., 2007**, réalisée sur des souris, démontre que l'injection intrapéritonéale d'extrait brut d'*Urtica pilulifera* a réduit la croissance du carcinome d'ascite chez la souris. Cet effet a été attribué à la teneur élevée en composants bioactifs tels que les polysaccharides qui se sont avérés réduire l'acide sialique et les phospholipides dans la membrane des cellules cancéreuses (**Aliwaini et Lubbad, 2016**).

Dans une étude de **Solowey et al., 2014**, l'extrait de plante d' *Urtica membranacea* a montré des capacités anticancéreuses particulièrement fortes par rapport à d'autres extraits végétaux étudiés, car il a inhibé la progression tumorale dans un modèle murin d'adénocarcinome du sein, en provoquant la mort cellulaire apoptotique.

Au niveau moléculaire, les résultats de **Aliwaini et Lubbad, 2016**, montrent que l'extrait d'ortie induit un taux élevé de protéine p21 suggérant que cet extrait joue son rôle par l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire. Par ailleurs, l'extrait a diminué le niveau de protéine anti-apoptotique Bcl-2, ce qui indique que l'ortie peut activer l'apoptose comme mécanisme de prévention contre le cancer du côlon induit par le DMH.

L'activité anticancéreuse des membres d'*Urtica* a été attribuée à ses constituants chimiques de flavonoïdes qui sont considérés comme des puissants inducteurs de l'apoptose, ainsi que à ses composés aromatiques aux propriétés antioxydantes (**Aliwaini et Lubbad, 2016**) (**Haidara, 2011**).

La libération chronique des espèces réactives de l'oxygène (ERO) est liée à l'inflammation, qui peut médier d'autres pathologies telles que le cancer (**Reuter et al., 2010**).

Ces ERO peuvent provoquer des dommages par oxydation de plusieurs molécules essentielles tels que les protéines, les lipides ou l'ADN. De plus, la libération des radicaux libres suite à un stress oxydatif rend les cellules du côlon plus sensibles aux lésions apoptotiques telles que les FCA et le cancer colorectal (**Romao, 2015**).

Ainsi, l'augmentation de la peroxydation lipidique consécutive à l'accumulation de radicaux libres est également impliquée dans la perturbation du cycle cellulaire, et l'hypertrophie des tissus du côlon. (**Baba-Ahmed et al., 2020**).

Le DMH induit le cancer du côlon chez les animaux de laboratoire, par un mécanisme qui implique l'épuisement du GSH et perturbe la capacité antioxydante totale dans les cellules coliques des rats (**Al-Numair et al., 2011**) (**Waly et al., 2012**).

Nos résultats démontrent une augmentation de MDA, associée à une diminution de l'activité de l'enzyme antioxydant CAT et une déplétion de la GSH dans le foie et le côlon, suggérant l'établissement d'un état de stress oxydatif.

Cependant, l'administration orale de l'extrait aqueux chez les rats traités avec le carcinogène a non seulement atténué la peroxydation lipidique mais a également amélioré le niveau de GSH et l'activité de la catalase. Cette enzyme antioxydante appartenant au système de détoxification joue un rôle défensif important contre les ERO et la peroxydation lipidique. Plus précisément, cette enzyme est impliquée dans l'élimination directe des métabolites réactifs de l'oxygène, responsables de l'apparition de diverses maladies dont le cancer du côlon (**Cerutti et al., 1994**) (**Shiraishi et al., 2009**).

Cette activité antioxydante pourrait probablement être due à la présence de molécules bioactives dans notre extrait, En effet, une étude menée par **Daoudi et al., 2015**, sur trois espèces du genre *Urtica* : *Urtica urens*, *Urtica membranacea*, et *Urtica pilulifera*, a montré que les fractions méthanoliques, butanoliques et aqueuses résiduelles sont les plus riches en flavonoïdes.

Les flavonoïdes sont connus par leurs activités biologiques différentes, antiinflammatoires et antioxydantes (**Kerem Z, 2006**).

En effet, les polyphénols, y compris les flavonoïdes sont considérés comme des agents chimio-préventifs car ils peuvent neutraliser ou empêcher la formation d'espèces réactives à l'oxygène et à l'azote responsables des mutations génétiques, de l'instabilité génomique et

également la carcinogenèse dans différents organes cibles (Tsao, 2010) (Kang et al., 2011) (Gollucke et al., 2013). D'autre part, les composés phénoliques sont connus pour leurs capacités de recycler la vitamine E et de piéger les radicaux libres (Wu, 2006).

Dans cette étude, nos résultats ont révélé aussi que les FCA sont répandues dans le côlon moyen par rapport au côlon proximal et au côlon distal chez les rats traités par le DMH, en revanche, aucun changement n'a été enregistré chez les rats supplémentés à l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea*.

En effet, nos résultats obtenus sont en accord avec Ghirardiet et al., 1999 qui ont rapporté que la majorité des FCA sont présents dans le côlon moyen, des fréquences plus basses ont été enregistrées dans le côlon distal et le rectum, et les foyers étaient rares dans le côlon proximal et le cæcum. De plus, Rodrigues et al., 2002 ont mis en évidence que la majorité des FCA ont été observées dans le côlon moyen et distal des rats traités au DMH. Ceci indique que les FCA ne sont pas des lésions aléatoires de la muqueuse colique des animaux traités par les carcinogènes génotoxiques.

Par ailleurs, les études de McLellan et Bird, 1988, ainsi que de Cameron et al., 1996, ont démontré que les FCA sont majoritaires dans les segments distaux du côlon du rat, alors que peu ou pas de FCA sont observées dans le côlon proximal et le cæcum.

Dans notre étude, l'absence de différence de distribution des foyers entre les trois segments chez les rats supplémentés à l'extrait aqueux d'*Urtica membranacea*, pourrait probablement être due à son activité antiproliférative, en atténuant le nombre et la multiplicité des FCA par rapport au groupe DMH.

Comme la plupart des plantes testées ont une longue histoire d'utilisation orale, en particulier les espèces *Urtica*, et semblent être non toxiques, le potentiel de développer des extraits de plantes entières pour le traitement du cancer seul, en association avec d'autres médicaments ou comme traitement préventif possible par addition à l'alimentation quotidienne, est prometteur (Solowey et al., (2014).



CONCLUSION

Conclusion

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet antioxydant et anticancéreux de l'extrait aqueux de la plante *Urtica membranacea* chez les rats albinos femelles présentant des lésions précancéreuses induites par le carcinogène DMH.

Les résultats obtenus nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- ✓ l'injection intrapéritonéale de DMH à raison de 35 mg/kg de poids corporel chez les rats provoque l'apparition des lésions précancéreuses de types FCA, facilement détectables en microscopie optique, après coloration du côlon au bleu de méthylène.
- ✓ Le gavage des rats par l'extrait aqueux de la plante à raison de **(200mg/kg et 100mg/kg)** semble diminuer le nombre des FCA, la multiplicité des cryptes par FCA à un stade précoce de la carcinogénèse colique ;
- ✓ Une baisse de la peroxydation lipidique au niveau du côlon et foie engendrant une protection contre les lésions des membranes cellulaires ;
- ✓ Une amélioration du statut antioxydant telles que la CAT et la GSH hépatique et colique.

A partir de ces résultats, il serait souhaitable de suivre nos recherches dans le cadre des théorèmes suivants :

- Suivre l'expression par immunohistochimie de quelques biomarqueurs précoces du cancer colorectal tels que la COX-2 et la β -cathénine.
- Prolonger la durée du traitement à 44 semaines afin d'évaluer l'effet du traitement prophylactique sur l'apparition des adénocarcinomes.
- Tester la capacité antioxydante et antimicrobienne *in vitro* de différents extraits de la plante.

Références Bibliographiques

Abdel-Kader M., Mahmoud A. H., Motawa H. M., Wahba H. E. and Ebrahim A.Y. (2007). Antitumor Activity of *Urtica pilulifera* on Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *Asian J. Biochem.* (2): 375–385.

Aebi H. (1984). Catalase *in vitro*. *Method Enzymol.* (105): 121-126.

Al-Numair K.S., Waly M.I., Ali A., Essa M.M., Farhat M.F., and Alsaif M.A. (2011). Dietary folate protects against azoxymethane-induced aberrant crypt foci development and oxidative stress in rat colon. *Exp Biol Med (Maywood).* (236):1005-11.

Alwan A., Maclean D.R., Riley L.M., d'Espaignet E.T., Mathers C.D., Stevens G.A. and Bettcher D. (2010). Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries, *The Lancet.* (376):1861-1868.

Andrisic L., Dudzik D., Barbas C., Milkovic L., Grune T., and Zarkovic N. (2018). Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol.* (14): 1.

Atkin M.A., Gasper A., and Ullegaddi R. (2005). Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma: response to antioxidants *in vitro* and to antioxidants supplementation. *Clin Chem.* (51): 2138-2144.

Baba-Ahmed F., Guedri K., Trea F. and Ouali K. (2020). Protective role of a melon superoxide dismutase combined with gliadin (GliSODin) on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against azoxymethane-induced experimental colon carcinogenesis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.*

Beguel J.P. (2012). Etude de la capacité antioxydante en lien avec la reproduction chez l'huitre creuse *Crassostrea gigas*. 7-11.

Bellakhdar J. (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle : Médecine arabe et savoirs populaires. Éditions le Fennec. Ibis Press, Casablanca, Morocco.

Bernier J. (1984). Physiologie de la digestion chez l'homme normal et l'opéré du tube digestif. 2^{ème} Ed. P: 100-103.

Références Bibliographiques

Bosman., F. T., and C. F. (2010). Who Classification of Tumours of the Digestive System. IARC : Lyon.

Boyrie J. (2016). *Urtica dioica* : une plante aux usages multiples. Thèse d'exercice .université de bordeaux.

Cameron I.L., Garza J. and Hardmann W.E. (1996). Distribution of lymphoid nodules, aberrant crypt foci and tumors in the colon of carcinogen-treated rats. Br J Cancer. (73) :893–898.

Caroline S. (2010). Acteur de l'inflammation et de la progression tumoral dans l'intestin. Aspect moléculaire et cellulaire de la biologie. P : 15-156.

Cerutti P., Ghosh R., Oya Y. and Amstad P. (1994). The role of the cellular antioxidant defense in oxidant carcinogenesis. Environ Health Perspect. (10):123-9.

Chang W., Chapkin R.S. and Lupton J.R. (1997). Predictive value of proliferation, differentiation and apoptosis as intermediate markers for colon tumorigenesis. Carcinogenesis. (18) : 721- 30.

Chenafa (2016). Anatomie du colon. Service d'anatomie normale CHU Oran. (10) : 2.

Christel V. and Christine K. (2011). *Urtica membranacea Poir.* [En ligne]. Disponible sur : « www.tela-botanica.org » (Consulté le 20/02/2021).

Cotte E., Artru P., Christou N., Conroy T., Doyen J., Fabre J., Legoux J.L., Hoeffel C., Léonard D., Meillan N., Paix A., Pioche M., Rivin Del Campo E. and Vendrely V. (2019). Cancer du rectum. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. [En ligne]. [<http://www.tncd.org>]. Chapitre 5. Disponible sur : « <https://www.snfge.org/content/5-cancer-durectum#ancre3248> » (Consulté le 24/02/2021).

Daoudi A., Sabiri M., and Bammou M. (2015). Valorisation des extraits de trois espèces du genre *Urtica*: *Urtica urens* L., *Urtica membranacea* Poiret et *Urtica pilulifera* L. Journal of Applied Biosciences. (87) : 8094– 8104.

Descamps-Latscha B. and Witko-Sarsat V. (2003). Le stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse. (24) : 377-379.

Références Bibliographiques

Delahaye J. (2015). Utilisations de l'ortie-Urtica dioica L. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Rouen, Rouen.

E-cancer. (2019). Cancers colorectaux -Les tumeurs du côlon. [En ligne]. Disponible sur : « <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-ducolon/Les-tumeurs-du-colon/Cancers-colorectaux> » (Consulté le 25/02/2021).

Favier A. (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'act Chim. 108 - 115.

Fearon E.R. (1990). Vogelstein BA genetic model for colorectal tumorigenesis Cell. 61(5): 759-767.

Fearon ER. and Vogelstein B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis Cell. 1990. (5): 759-67.

Fennane M., Tattou M., Mathez J., Ouyahya A. and El Oualidi J. (1999). Flore pratique du Maroc. Manuel de détermination des plantes vasculaires. Trav Inst Sci Sér Bot I : 558.

Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C. and Parkjn D.M. (2010). Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. IARC Cancer Base No. 10.

Friemel F. and Jury G. (2004). Physiologie de la digestion. PCEM. 1-25.

Gabella G. (1987). Structure of muscle and nerves of gastrointestinal. In: Johnson L R; Christensen J; Jackson M J; Jacob E J; Walsh J H. Ed. (New york). P: 335-382.

Gaillot D. (2006). Anatomie Chirurgicale du colon .Elsevier SAS, Paris. P: 40-535.

Gershon M.D., Kirchgessner A.L. and Wade P.R. (1994). Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd Ed. New York: Raven Press. P: 381-422.

Ghirardi M., Nascimbeni R., Villanacci V., Fontana M.G., Di Betta E. and Salerni B. (1999). Azoxymethane-induced aberrant crypt foci and colorectal tumours in F344 rats: sequential analysis of growth. Eur Surg. (31): 272-80.

Références Bibliographiques

Gollucke A.P.B., Aguiar J., Barbisan L.F. and Ribeiro, D.A. (2013). Use of grape polyphenols against carcinogenesis: putative molecular mechanisms of action using in vitro and in vivo systems. *Journal of Medicinal Food.* (16) :199–205.

Gramont A. (2015). Le cancer colorectal en questions.la Fondation A.R.CA.D. [En ligne]. Disponible sur : « www.fondationarcad.org » (consulté le 21/02/2021).

Gryfe R., Bapat B., Gallinger S., Swallow C., Redston M. and Couture J. (1997). Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer.* (5): 233–99.

Guyton A.C. (2002). *Precis de physiologie medicale: physiologie gastrointestinale, motilité, contrôle nerveux et circulation sanguine.* Ed.Piccin (mississippi). (12) : 680-690.

Hagger R., Gharaie S., Finlayson C. and Kumar D. (1998). Regional and transmural density of interstitial cells of Cajal in human colon and rectum. *Am. J. Physiol.* (38) : 1309–1316.

Haidara K., Alachkar A. and Al Moustafa A.E (2011). Teucrium polium plant extract provokes significant cell death in human lung cancer cells. *Health* (3) : 366-369.

Haleng J., Pincemail J.O., Defraigne C., Harlier J.P. and Chapelle. (2007). Le stress oxidant. (10): 628-638.

Hansen L., Skeie G., Landberg R., Lund E., Palmqvist R., Johansson I., Dragsted O.L. and Egeberg R., Johnsen N.F., Christensen J., Overvad K., Tjønneland A. and Olsen A. (2012). Intake of dietary.

HAS. (2008). Cancer colorectal. [En ligne]. Disponible sur: « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_colon_version_web.pdf » (Consulté le 22/02/2021).

Heresbach D., D'allium P., Heresbach L., Berre N., Corbinais S., Pagenaul M. and Bretagne J.f.(2003). Anomalies biologiques moléculaires des polypes coliques Hépto-Gastro. 10 (2): 129-40.

INCa. (2018). [En ligne]. (Mise à jour 22/05/2019). Disponible sur : « <http://www.oncopaca.org> » (Consulté le 23/02/2021).

Références Bibliographiques

Institut National du Cancer, La Ligue nationale contre le cancer. (2010). Les traitements du cancer du côlon. [En ligne]. Disponible sur : « <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Lestraitements-du-cancer-du-colon> » (Consulté le 23/02/2021).

Jacqueline F., Dominique W., and Lurent B. (2013). Tumeurs du côlon et du rectum. [En ligne]. Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath). (Mise à jour le 31/05/2014). Disponible sur : « <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath> » (Consulté le 27/02/2021).

Ji L.L., Fu R. and Mitchell E.W. (1992). Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol.* (73): 1854-1859.

Junior P.L., Câmara D., Porcacchia A.S., Moreira Fonseca Doria Jorge S., Pinheiro Araldi R. and Kleber Ferreira A. (2017). The Roles of ROS in Cancer Heterogeneity and Therapy. *Oxid Med Cell Longev. BMC cancer.* (11) : 2.

Kabouri K. (2000). Cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas. CHU Ibn Sina, Rabat.

Kalpakioglu B. and Senel K. (2008). The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and glucose-6-phosphate in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* (27): 141 -145.

Kang N.J., Shin S.H., Lee H.J., Lee K.W. (2011). Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis. *Pharmacology & Therapeutics.* (130): 310– 324.

Kerem Z., Chetrit D., Shoseyov O. and Regev-Shoshani G. (2006). Protection of lipids from oxidation by epicatechin, trans-resveratrol, and gallic and caffeic acids in intestinal model systems. *J Agric Food Chem.*54 (26):10288–93.

Khamis Z.I., Sahab Z.J. and sang Q.X. (2012). Active roles of tumor stroma in breast cancer metastasis *Int. J0 Breast Cancer.* 574025 22482059.

Kohler C. (2010). L'appareil digestif. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). Université Médicale Virtuelle Francophone. P : 14-18.

Références Bibliographiques

Kukrić Z. Z., Topalić-Trivunović L. N., Kukavica B. M., Matoš S. B., Pavičić S. S., Boroja M. M. and Savić, A. V. (2012). Characterization of antioxidant and antimicrobial activities of nettle leaves (*Urtica dioica* L.). *Acta Period. Technol.* (43) : 257–272.

L’Herbier d’Habren. (2018). Les poils urticants de l’Ortie. [En ligne]. Disponible sur : « <https://lherbierdhabren.jimdofree.com/2018/04/07/ortie-la-maudite-2/> » (Consulté le 01/03/2021).

Lamy Julien M. (2002). Thèse présentée à l’université Strasbourg Louis Pasteur école doctorale M S II. Laboratoire des sciences de l’image, de l’informatique UMR 7005 (CNR) UL.

Launoy G., Sancho-Garinier H., May-Levin F., Aenal J.C. and Bastien H. (2009). Le cancer du côlon et du rectum. Recherche Information - prévention dépistage. Actions pour les malades et leurs proches. Ligue Nationale contre le Cancer. Paris. P : 20.

Lecomte T., André T., Panis Y., Laurent-Puig p., Bibeau F., and Taieb J. (2016). Cancer Thésaurus National de Cancérologie Digestive du colon. [En ligne]. Disponible sur : « <http://www.tncd.org> » (Consulté le 25/02/2021).

Lehninger A.L., and Nelson D.L. (1993). Bioénergétique et Métabolisme (Partie III). Principes de Biochimie. M.-S. Flammarion, Worth Publishers : 384-390.

Lehucher-Michel M.P., Lesgards J.F., Delubac O., Stocker P., Durand P. and Prost M. (2001.) Stress oxydant et pathologies humaines. *La Presse méd.* (30) : 1076-1081.

Levy A., Sivanesan D., Murugan R., Quinonez Y., Jaffe M., Rathinavelu A., Fattahi S., Ardekani A. M., Zabihi E., Abedian Z., Mostafazadeh A., Pourbagher R. and Akhavan-niaki H.(2013). *Urtica dioica* Induces Cytotoxicity in Human Prostate Carcinoma LNCaP Cells: Involvement of Oxidative Stress, Mitochondrial Depolarization and Apoptosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* (13) : 711–717.

Ligue contre le cancer. (2017). Cancers colon rectum. [En ligne]. Disponible sur : « <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancers-colonrectum> » (Consulté le 24 /02/2021).

Ligue contre le Cancer. (2017). Cancers du côlon et du rectum.[En ligne]. Disponible sur : « <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancer> » (Consulté le 22/02/2021).

Références Bibliographiques

Malecka-Panas E., Fligel S.E., Relan N.K., Dutta S. and Majumdar A.P. (1996). Azoxymethane enhances ligand-induced activation of EGF receptor tyrosine kinase in the colonie mucosa of rats. *Carcinogenesis*. (17): 233-7.

Malik R. and Kamath N. (2011). Anorectal mucinous adenocarcinoma in child: a case report. *Eur J Pediatr*. (170) : 1461-3.

Manceau G., Wangner M., Doat S., Bardier A. and Bachet J.B. (2014). Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi .*Eur J Cancer*. 9 (1): 4-10.

Mao X., Gu C., Chen D., Yu B. and He J. (2017). Oxidative stress-induced diseases and tea polyphenols. *Oncotarget*. (46): 3-4.

Mandelker L. (2008). Introduction to oxidative and mitochondrial dysfunction. *Vet Clin: Small Anim Practice*. f. r. Oxidative stress: the role of mitochondria, and antioxidants, Elsevier Inc. (38): 1-30.

Mariana R. and Jmarchn. (2006). Schéma du système digestif humain. [En ligne]. Disponible sur : « https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digestive_system_diagram_fr.svg ». Dernière mise à jour le 24/10/2020. (Consulté le 26/06/2021).

Marrassini C., Acevedo C., Miño J., Ferraro G. and Gorzalczany S. (2010). Evaluation of antinociceptive, antiinflammatory activities and phytochemical analysis of aerial parts of *Urtica urens* L. *Phytotherapy Research*. (24): 1807-1812.

Marnett L.J. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by Malondialdehyde. *Mutat Res*. (424): 83-95.

Martina P. and Anton C. (2005). Les tumeurs colorectales induites par la diméthylhydrazine chez le rat. Institut de pathologie, Centre d'expérimentation médicale, Faculté de médecine, Université de Ljubljana, Slovénie. 39(1): 61-70.

McLellan E.A. and Bird R.P. (1988). Aberrant crypts: Potential preneoplastic lesions in the murine colon. *Cancer*. (48):6187–6192.

Références Bibliographiques

Meyer C., Yunes R. and Schempen V. (2005). Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in *Marrubium vulgare* (Lamiaceae), *IL Farmaco.* (4) : 321-326.

Newcomb T.G. and Loeb LA. (1998). Mechanism of mutagenicity of oxidatively modified bases. In *Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases.* P: 137–166.

Olschwang S., Bonaïti-Pellié C., Feingold J., Frébourg T., Grandjouan S. and Lasset C. (2006). Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Prédilection héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Pathol Biol.* (4): 215–29.

Organisation mondiale de la Santé - profils des pays pour le cancer. (2014). [En ligne]. Disponible sur : « <http://www.who.int/cancer/country-profiles/fr/> » (Consulté le 23/05/2021).

Paillas S. (2011). Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38, thèse de doctorat. Université Montpellier II. Science et Technique Du Languedoc. P : 93.

Packer T., Ritschler H.J. and Wessel K. (1997). Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* (22): 359-378.

Palmer H.J. and Paulson K.E. (1997). *Nutr Rev.* (55) : 353-61.

Pancrat. (2008). *Urtica membranacea.* Ortie douteuse. Jardin Plantes Paris. [En ligne]. Disponible sur : «https://fr.wikipedia.org/wiki/Urtica_membranacea#/media/Fichier:Urtica_membranacea_Jardin_Plantes_Paris.jpg » (Consulté le 01/03/2021).

Parny L. (2018). Alpha-synucléine et microbiote intestinal dans la maladie de Parkinson. Thèse doctorat en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des sciences pharmaceutiques. P: 97.

Passalacqua N.G., Guarrera P.M. and De Fine G. (2007). Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia.* (78): 52-68.

Références Bibliographiques

Phelip J.M., Bouché O., Conroy T., Michel P., Penna C., Tournigand C., Louvet C. and Bedenne L. (2014). Cancer colorectal métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. [<http://www.snfge.org/tncd>].

Phelip J.M. (2018). TNCD SNFGE.org - Cancer colorectal métastatique. P: 75.

Pitot H.C., Goldsworthy T., and Moran S. (2006). The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry.* (17):133-146.

Pincemail J., Meurisse M., Limet R. and Defraigne J.O. (1998). *Medi-Sphere* 1998. (83): 23-7.

Powers S. and Jackson M. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* (88): 1243-1276.

Powers S.K. and Lennon S.L. (1999). Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc.* (58): 1025-1033.

Pretlow T.P., O'Riordan M.A., Pretlow T.G. and Stellato T.A. (1992). Aberrant crypts in human colonic mucosa: putative preneoplastic lesions. *J Cell Biochem Suppl.* 16G: 55-62.

Ohkawa H., Ohishi N. and Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Ann. Biochem.* (95) : 351-358.

Quevan Villiers J., Perlemuter L., Obraska P. and Kope A. (1972). *Cahier de biologie.* In : *Physiologie de la digestion gastrique, physiologie de la digestion.* 3^{ème} Ed. Masson (Paris). P : 75-87.

Renaud F. (2015). Vers une meilleure compréhension des tumeurs colorectales de la voie festonnée : intérêt des gènes de mucines. Thèse de doctorat. Université du droit et de la santé-Lille II.P : 12-175.

Retornaz F., Rousseau F., Morvan F., Rinaldi Y., Nahon S. and Castagna C. (2018). Predicting Chemotherapy Toxicity and Death in Older Adults With Colon Cancer: Results of MOST Study. *American Society of Clinical Oncology, Chicago.* P: 1-15.

Références Bibliographiques

Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M. and Aggarwal B.B (2010). Oxidative stress, Inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med.* (49) :1603-16.

Reynoso-Camacho R., Martinez-Samayoa P., Ramos-Gomez M., Guzmán H., and Salgado L. M. (2015). Anticarcinogenic Effect of Corn Tortilla Against 1,2-Dimethylhydrazine (DMH)-Induced Colon Carcinogenesis in Sprague–Dawley Rats. *J. Med. Food* 70, 150127063146008.

Robert B. (1998). Physiology in gastrointestinal motility. Ed. Mosby. P: 590-602.

Rodrigues M.A., Silva L.A., Salvadori D.M., De Camargo J.L. and Montenegro M.R. (2003). Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short and medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. *Braz J Med Biol.* (35): 351-5.

Romao S. (2015). Therapeutic value of oral supplementation with melon superoxide dismutase and wheat gliadin combination. *Nutrition.* (31) :430-6.

Roscilli G., Marra E., Mori F., Di Napoli A., Mancini R., Serlupi-Crescenzi O., Virmani A., Aurisicchio L. and Ciliberto G. (2013). Carnitines slow down tumor development of colon cancer in the DMH-chemical carcinogenesis mouse model. *J. Cell. Biochem.* (114): 1665–1673.

Sabine J. (2015). Le cancer du côlon et du rectum Carcinome colorectal. [En ligne]. Disponible sur : « <https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-differents-types-de-cancer/le-cancerdu-colon/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/cancer-du-colon-et-du-rectum-carcinomecolorectal.pdf> » (Consulté le 27/02/2021).

Schafer G., Cramer T., Suske G., Kemmner W., Wiedenmann B. and Hocker M. (2003). Oxidative stress regulates vascular endothelial growth factor- A gene transcription through Sp1- and Sp3- dependent activation of two proximal GC-rich promoter elements *J. Biol. Chem.* 278 8190 8190 8198 10.1074/jcb.M21199920012509426.

Sargın S.A., Akçicek E. and Selvi S. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *Journal of ethnopharmacology.* (150): 860-874.

Références Bibliographiques

Sedkaoui C. (2015). Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique. Thèse de doctorat en sciences Médicales. Université Mouloud Mammeride Tizi-Ouzou. P: 4.

Sezik E., Yes E., ilada., Honda G., Takaishi Y., Takeda Y. and Tanaka T. (2011). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. Journal of Ethnopharmacology. (75) 2-3.P. 95–11.

Shiraishi R., Fujise T., Kuroki T., Kakimoto T., Miao L., and Sakata Y. (2009). Long-term ingestion of reduced glutathione suppressed an accelerating effect of beef tallow diet on colon carcinogenesis in rats. J Gastroenterol. (44):1026-35.

Solowey E., Lichtenstein M., Sallon S., Paavilainen H., Solowey E. and Lorberboum-Galski H. (2014). Evaluating Medicinal Plants for Anticancer Activity. The Scientific World Journal. (2014): 1-12.

Sorg O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. Comptes Rendu a Biol. (327) : 649-662.

Stryker S.J., Carney J.A. and Dozois R.R. (1987). Multiple adenomatous polyps arising in a continent reservoir ileostomy. Int J Colorectal Dis. (2) : 43-5.

Svrcek M., Cervera P., Hamelin R., Lascols O., Duval A. and Flejou J.F. (2011). Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». Francoph Lab. 428 (5): 29–41.

Takayama, T., and Katsuki S. (1998). Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. N Engl J Med 339 (18): 1277-84.

Tariq K. and Ghias K. (2016). Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Cancer Biol Med. (1): 120–35.

Tsao R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. Nutrients 2, 1231– 1246.

Thun M.J., Henley S.J. and Patrono C. (2002). Non-steroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. J Natl Cancer Inst. (94) : 252-66.

Références Bibliographiques

Tigrine C. (2014). Effets anticancéreux et chimioprotecteur de l'extrait polyphénolique, riche en flavonoïdes, des feuilles de *Cléome arabica*.). Thèse doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Département de biochimie. P : 113.

TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. [En ligne]. Disponible sur : « <https://www.snfge.org/tncd> » (Consulté le 25/02/2021).

Tortora G. and Grabowski. (2000). Les principes d'anatomie et de physiologie. Le système digestif. Ed. De Boeck (Paris). P : 869-871.

Un ensemble de thérapeutes. (2020). *Urtica membranacea* (Ortie à membranes) : bienfaits et utilisation. [En ligne]. Disponible sur : « <https://doctonat.com/urtica-membranacea/> ». Dernière mise à jour le 03/04/2020. (Consulté le 20/02/2021).

Vander A.J., Sherman J.H. and Luciane D.S. (1977). Physiologie humaine. MC Graw. Hill. Ed. M. 2^{ème} Ed. P: 378-380.

Vinson, K.E., George D.C., Fender A.W., Bertrand F.E. and Sigounas G. (2016). The Notch pathway in colorectal cancer. *International journal of cancer*. 138(8), 1835-1842.

Vogelstein B., Fearon E.R., Kern S.E., Hamilton S.R., Preisinger A.C., Nakamura Y. and White R. (1989). Allelotype of colorectal carcinomas. *Science*. 244 (4901):207-11.

Waly M.I., Ali A., Guizani N., Al-Rawahi A.S., Farooq S.A., and Rahman M.S. (2012). Pomegranate (*Punica granatum*) peel extract efficacy as a dietary antioxidant against azoxymethane-induced colon cancer in rat. *Asian Pac J Cancer Prev*. (13):4051-5.

Weckbeker G. and Cory J.G. (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of Glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer letters*. (40): 257-264.

Weigend M.A., Luebert F., Brokamp G. and Wessjohann L.A. (2013). Phytochemical, phylogenetic, and anti-inflammatory evaluation of 43 *Urtica* accessions (stinging nettle) based on UPLC-Q-TOF-MS metabolomic profiles. *Phytochemistry*. (96) : 170-183.

Wichtl M. and Anton R. (2003). Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. TEC & DOC Lavoisier.

Références Bibliographiques

Wolin M.S., Ahmed M. and Gupte S.A. (2005). Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: basic concepts, current controversies, and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol.* (289): 159-173.

Wu Y., Zhou C., Li X., Song L., Wu X. and Lin W (2006). Evaluation of antiinflammatory activity of the total flavonoids of *Laggera pterodonta* on acute and chronic inflammation models. *Phytother.* (7):585–90.

Yin S.Y., W.C. Wei F.Y. Jian and Yang N.S. (2013). Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. *Evid. Based Complement. Altern. Med.,* Vol. 10.1155/2013/302426.

Zelko I.N., Marian T.J. and Folz R.J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Rad Biol & Med.* (33) : 337-349.

Zidoun S. (2018). L'appareil digestif. Cours de physiologie des grandes fonctions. Département de biologie animale. Science de la nature et de la vie. P : 12.

Résumé

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'effet préventif et l'activité anticancéreuse de l'extrait aqueux sec de la plante *Urtica membranacea*, contre le développement des lésions pré-néoplasiques qui sont **les foyers de cryptes aberrantes (FCA)** induites chimiquement chez le rat par le carcinogène **DMH**, ainsi que l'évaluation de son activité antioxydante.

Cette étude a été réalisée sur un groupe de 22 rats femelles, *Albinos Wistar*, qui ont été répartis en 04 lots : un lot témoin qui a reçu une injection intra-péritonéale par de l'eau physiologique, un deuxième lot qui a reçu une fois par semaine, une dose de 35 mg/kg du carcinogène DMH par injection intra-péritonéale pendant 04 semaines. Le 3^{ème} et le 4^{ème} lot ont reçu un traitement combiné par **(DMH+200mg/kg)** et **(DMH+100mg/kg)** d'extrait aqueux sec d'*U.membranacea* administré par gavage pendant 08 semaines.

Les résultats obtenus ont montré une légère diminution de la croissance corporelle chez les rats qui ont subi les injections de DMH par rapport aux témoins, qui peut être dû à la présence de lésions précancéreuses qui témoignent l'existence d'une inflammation dans le tractus colique. Contrairement aux rats traités par l'extrait aqueux d'*U.membranacea* (**200 mg/kg**) qui ont présentés une amélioration.

Nos résultats ont révélés aussi que tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait aqueux, ont développé des lésions précancéreuses, et que la majorité des FCA étaient présents dans le côlon moyen des rats traités par le DMH. De plus, le nombre total des FCA par côlon chez les rats traités par **(200mg/kg et 100mg/kg)** d'*U.membranacea*, est diminué par rapport aux rats traités par le DMH, ce qui montre clairement que l'administration de l'extrait aqueux a atténué la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution des FCA à 2 et à 3 cryptes.

Sur le plan oxydatif, nos résultats ont démontrés une augmentation du MDA, associée à une diminution de l'activité de l'enzyme antioxydant CAT et une déplétion de la GSH dans le foie et le côlon, suggérant l'établissement d'un état de stress oxydatif. Cependant, l'administration orale de l'extrait aqueux chez les rats traités avec le carcinogène a non seulement atténué la peroxydation lipidique mais a également amélioré le niveau du GSH ainsi que l'activité de la catalase.

En conclusion, l'extrait d'*Urtica membranacea* possède un rôle protecteur contre la formation et la progression des lésions pré-néoplasiques induites chimiquement chez le rat, ainsi que son rôle antioxydant.

Abstract

The objective of our study is to evaluate the preventive effect and anticancer activity of the dry aqueous extract of the plant *Urtica membranacea*, against the development of pre-neoplastic lesions, which are Aberrant Crypts Foci (ACF), chemically induced in the rat by the carcinogen **DMH**, and the assessment of its antioxidant activity.

This study was carried out of 22 female rats, *Albinos Wistar*, which were divided into 04 groups: a control group that received an intraperitoneal injection with physiological water, a second group that received once a week, a dose of 35 mg/kg of DMH carcinogen by intraperitoneal injection for 04 weeks. The 3rd and 4th group received combined treatment with **(DMH+200mg/kg)** and **(DMH+100mg/kg)** extract aqueous *U.membranacea* administered by gavage for 08 weeks.

The results showed a slight decrease in body growth in rats injected with DMH compared to controls, which may be due to the presence of precancerous lesions that indicate inflammation in the colic tract. In contrast to rats treated with aqueous *U.membranacea* extract **(200 mg/kg)** which showed an improvement.

Our results also revealed that all rats treated with DMH alone, or DMH combined with aqueous extract, developed precancerous lesions, and that the majority of ACF were present in the middle colon of DMH-treated rats. In addition, the total number of ACF per colon in rats treated with **(200mg/kg and 100mg/kg)** of *U.membranacea*, is decreased compared to rats treated by the DMH, which clearly shows that the administration of the aqueous extract has attenuated the multiplicity of precancerous lesions, this appears in the decrease of ACF to 2 and 3 crypts.

On the oxidative side, our results showed an increase in MDA, associated with a decrease in the activity of the antioxidant enzyme CAT and a depletion of GSH in the liver and colon, suggesting the establishment of an oxidative stress state. However, oral administration of aqueous extract in rats treated with carcinogen not only attenuated lipid peroxidation but also improved the level of GSH and catalase activity.

In conclusion, *Urtica membranacea* extract has a protective role against the formation and progression of chemically induced pre-neoplastic lesions in rats, as well as its antioxidant role.

الملخص

تهدف دراستنا إلى تقييم التأثير الوقائي والنشاط المضاد للسرطان للمستخلص المائي لنبات *Urtica membranacea*، ضد تطور تقرحات ما قبل الأورام في غشاء القولون: بؤر الاقبية المشوهة (FCA) المستحدثة كيميائياً عند الجرذان عن طريق المادة الكيميائية المسرطنة DMH، وكذلك تقييم نشاطه المضاد للأكسدة.

أجريت هذه الدراسة على مجموعة من 22 أنثى من الجرذان من فصيلة *Wistar*، والتي تم تقسيمها إلى 04 مجموعات: مجموعة شاهد تلقت حقنة داخل الصفاق بماء فيزيولوجي، مجموعة ثانية تلقت مرة واحدة في الأسبوع جرعة مقدارها 35 ملغ / كلغ من مادة DMH المسرطنة عن طريق الحقن داخل الصفاق لمدة 04 أسابيع. وتلقت الدفعة الثالثة والرابعة معالجة مشتركة ما بين (DMH + 200 ملغ / كلغ) و (DMH + 100 ملغ / كلغ) من المستخلص المائي لنبات *U.membranacea* لمدة 08 أسابيع.

أظهرت النتائج المتحصل عليها انخفاضاً طفيفاً في نمو الجسم عند الجرذان التي خضعت لحقن DMH مقارنة بالشواهد، والتي قد تكون بسبب وجود تقرحات سرطانية التي تشير إلى وجود التهاب في القولون. على عكس الفئران التي عولجت بالمستخلص المائي لنبات *U.membranacea* (200 ملغ / كلغ) والتي أظهرت تحسناً.

كشفت نتائجنا أيضاً ان جميع الجرذان التي عولجت بـ DMH وحده، أو DMH مع المستخلص المائي، أصيبت بتقرحات ما قبل الاورام، وكانت غالبية FCA موجودة في القولون الأوسط للجرذان المعالجة بـ DMH إضافة الى ذلك، العدد الإجمالي لـ FCA في القولون عند الجرذان المعالجة بـ (200 ملغ / كلغ و 100 ملغ / كلغ) من نبات *U. membranacea*، تناقص مقارنة بالجرذان المعالجة بـ DMH، والتي يظهر بوضوح أن إعطاء المستخلص المائي يخفف من تعدد التقرحات السرطانية، وهذا يظهر في انخفاض عدد FCA.

على المستوى التأكسدي، أظهرت نتائجنا زيادة في MDA، مرتبطة بانخفاض نشاط الإنزيم المضاد للأكسدة CAT واستنفاد GSH في الكبد والقولون، مما يشير إلى إنشاء حالة من الإجهاد التأكسدي. حيث اعطاء المستخلص المائي عن طريق الفم للجرذان المعالجة بالمادة المسرطنة لم يخفف من بيروكسيد الدهون فحسب، بل أدى أيضاً إلى تحسين مستوى GSH وكذلك نشاط إنزيم CAT.

كخلاصة، المستخلص المائي لنبات *Urtica membranacea* له دور وقائي ضد تكوين وتطور تقرحات ما قبل الاورام المستحدثة كيميائياً عند الجرذان، إضافة على ذلك دوره كمضاد للأكسدة.

BENMOHAMMED Rayene Ikrame. DJAKOUR Loudjeina.	Encadrant : RAHMOUNE Houria
--	------------------------------------

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de
Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire**

intitulé : Évaluation de l'effet antioxydant et anticancéreux de l'extrait aqueux de la plante *Urtica membranacea* sur un modèle de carcinogénèse colique chez le rat

Résumé

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'effet préventif et l'activité anticancéreuse de l'extrait aqueux sec de la plante *Urtica membranacea*, contre le développement des lésions pré-néoplasiques qui sont **les foyers de cryptes aberrantes (FCA)** induites chimiquement chez le rat par le carcinogène **DMH**, ainsi que l'évaluation de son activité antioxydante.

Cette étude a été réalisée sur un groupe de 22 rats femelles, *Albinos Wistar*, qui ont été répartis en 04 lots : un lot témoin qui a reçu une injection intra-péritonéale par de l'eau physiologique, un deuxième lot qui a reçu une fois par semaine, une dose de 35 mg/kg du carcinogène DMH par injection intra-péritonéale pendant 04 semaines. Le 3^{ème} et le 4^{ème} lot ont reçu un traitement combiné par **(DMH+200mg/kg)** et **(DMH+100mg/kg)** d'extrait aqueux sec d'*U.membranacea* administré par gavage pendant 08 semaines.

Les résultats obtenus ont montré une légère diminution de la croissance corporelle chez les rats qui ont subi les injections de DMH par rapport aux témoins, qui peut être dû à la présence de lésions précancéreuses qui témoignent l'existence d'une inflammation dans le tractus colique. Contrairement aux rats traités par l'extrait aqueux d'*U.membranacea* **(200 mg/kg)** qui ont présentés une amélioration.

Nos résultats ont révélés aussi que tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait aqueux, ont développé des lésions précancéreuses, et que la majorité des FCA étaient présents dans le côlon moyen des rats traités par le DMH. De plus, le nombre total des FCA par côlon chez les rats traités par **(200mg/kg et 100mg/kg)** d'*U.membranacea*, est diminué par rapport aux rats traités par le DMH, ce qui montre clairement que l'administration de l'extrait aqueux a atténué la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution des FCA à 2 et à 3 cryptes.

Sur le plan oxydatif, nos résultats ont démontrés une augmentation du MDA, associée à une diminution de l'activité de l'enzyme antioxydant CAT et une déplétion de la GSH dans le foie et le côlon, suggérant l'établissement d'un état de stress oxydatif. Cependant, l'administration orale de l'extrait aqueux chez les rats traités avec le carcinogène a non seulement atténué la peroxydation lipidique mais a également amélioré le niveau du GSH ainsi que l'activité de la catalase.

En conclusion, l'extrait d'*Urtica membranacea* possède un rôle protecteur contre la formation et la progression des lésions pré-néoplasiques induites chimiquement chez le rat, ainsi que son rôle antioxydant.

Mots clés : *Urtica mebranacea*, DMH, Cancer colique, FCA, Stress oxydatif.

Jury d'évaluation :

Présidente de jury :	Dr. ARIBI Boutheyna	(MCB – UFM Constantine 1).
Encadreur :	Dr. RAHMOUNE Houria	(MAA – UFM Constantine 1).
Examineur :	Dr. MECHATI Chahinez	(MAA – UFM Constantine 1).

Date de soutenance : 23 septembre 2021

